

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
Abteilung für Hämatologie
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Ergebnisse der explorativen Laparotomie und Splenektomie bei Patienten mit MORBUS HODGKIN unter besonderer Berücksichtigung der Toleranz gegenüber der kombinierten Chemotherapie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

dem Fachbereich Medizin vorgelegt von
KARL-HEINZ KONICZEK
aus Ofterschwang

1980

Mainz 1979

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
Abteilung für Hämatologie
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Ergebnisse der explorativen Laparotomie und Splenektomie
bei Patienten mit MORBUS HODGKIN
unter besonderer Berücksichtigung der Toleranz gegenüber
der kombinierten Chemotherapie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von Karl-Heinz Koniczek
aus Ofterschwang

Mainz 1979

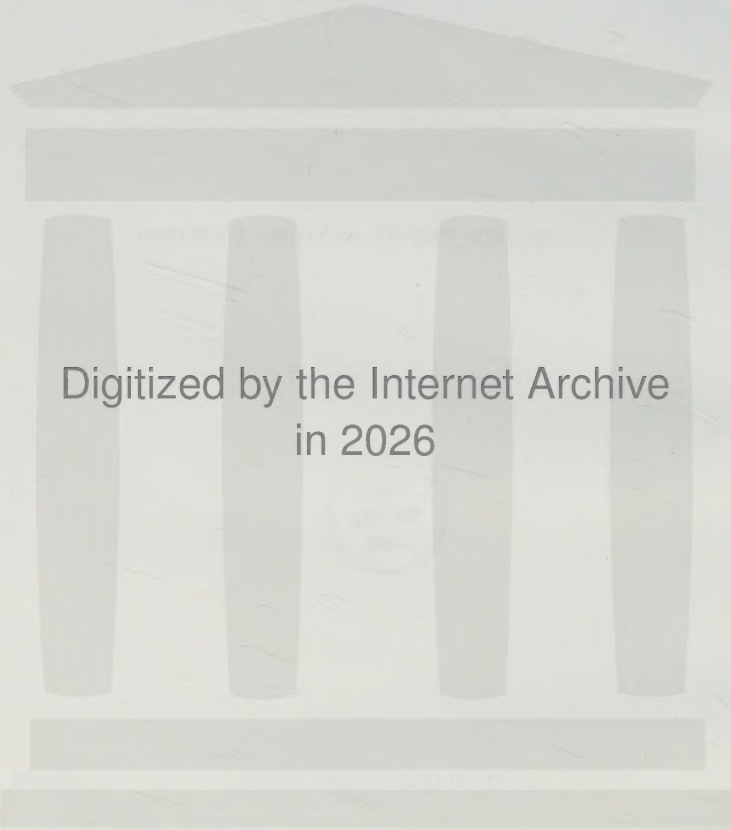


Dekan: Prof. Dr. H. Leithoff

- | | |
|---------------|-------------------------|
| 1. Gutachter: | Prof. Dr. J. Fischer |
| 2. Gutachter: | Prof. Dr. P. Gutjahr |
| 3. Gutachter: | Prof. Dr. C. G. Schmidt |

Tag der mündlichen Prüfung: 21. Mai 1980

MEINEM FREUND WALTHER LÖVENICH



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546305_0067

INHALT

	Seite
I. EINLEITUNG	1
1. Entwicklung der pathologischen Abgrenzung und Einteilung des Morbus Hodgkin	1
2. Entwicklung der klinischen Einteilung	4
3. Entwicklung der Therapie	5
3.1. Medikamentöse Therapie	5
3.2. Chirurgische Maßnahmen	7
3.3. Strahlentherapie	7
II. AUFGABENSTELLUNG	9
III. PATIENTENKOLLEKTIV, MATERIAL UND METHODEN	11
1. Patientenkollektiv	11
1.1. Geschlechtsverteilung	11
1.2. Altersverteilung	12
1.3. Histologische Typen	13
1.4. Klinisches Stadium	17
2. Laborwerte	18
2.1. Regelmäßig bestimmte Laborwerte	18
2.2. Serum-Immunglobuline	18
3. Explorative Laparotomie und Splenektomie	19
3.1. Chirurgisches Vorgehen	19
3.2. Indikationen zur Splenektomie im vorliegenden Kollektiv	20
4. Therapie und Therapieergebnisse	20
4.1. Definition der stadiengerechten Therapie	20
4.1.1. Strahlentherapie	21
4.1.2. Zytostatische Therapie im Rahmen dieser Untersuchung	21
4.1.3. Weitere therapeutische Maßnahmen	22
4.2. Gruppen mit unterschiedlicher Therapie	22
4.3. Remissionsbeurteilung	23
4.3.1. Parameter der Remissionsbeurteilung	23
4.3.2. Zeitpunkte der Remissionsbeurteilung	24

	Seite
5. Verträglichkeitsvergleich von Zytostatika vor und nach Splenektomie	25
6. Statistische Methoden	26

IV. ERGEBNISSE

1. Ergebnisse von Diagnostik und Therapie	28
1.1. Stadienzuordnungen	28
1.2. Zuverlässigkeit diagnostischer Verfahren	29
1.2.1. Beurteilung von Milzgröße und -befall	29
1.2.2. Beurteilung der retroperitonealen Lymphknoten	32
1.2.3. Beurteilung des Leberbefalls	32
1.2.4. Myelotomie	33
1.3. Beziehungen des Milzbefalls zu anderen Parametern	33
1.4. Behandlungsergebnisse	34
1.4.1. Ergebnisse der Therapie vor Splenektomie	34
1.4.2. Ergebnisse der adäquaten Therapie	34
1.5. Überlebenszeiten	35
1.5.1. Überlebenszeiten unterschiedlicher histologischer Typen	35
1.5.2. Überlebenszeiten nach klinischen Stadien	37
1.5.3. Überlebenszeiten nach Alter bei Diagnose	38
1.5.4. Überlebenszeiten verschiedener Therapiegruppen	39
1.6. Menge der applizierten Zytostatika	40
1.7. Nebenwirkungen der Therapie	41
1.7.1. Nebenwirkungen der Strahlentherapie	42
1.7.2. Nebenwirkungen der zytostatischen Therapie	
1.7.2.1. Hämatologische Nebenwirkungen	43
1.7.2.2. Lebertoxizität	45
1.7.2.3. Weitere Nebenwirkungen	46
1.7.2.4. Zweitumoren	48
1.7.2.5. Therapieabbruch: Gründe und Häufigkeit	48

	Seite
2. Explorative Laparotomie und Splenektomie: Ergebnisse und Nebenwirkungen	49
2.1. Operative und postoperative Komplikationen	49
2.2. Stadien- und Therapieplanänderungen	50
2.3. Häufigkeit von Infektionen vor und nach Splenektomie	50
2.4. Hämatologische Toleranz bei Zytostatikabehandlung vor und nach Splenektomie	53
3. Verhalten der Serum-Immunglobuline IgA, IgG und IgM	54
3.1. Gesamtkollektiv	54
3.2. Geschlechtsspezifische Unterschiede	55
3.3. Altersgruppen	56
3.4. Histologische Typen	57
3.5. Unterschiede bei verschiedener Krankheitsdauer	57
3.6. Klinisches Stadium	58
3.7. Einfluß von Milzgewicht und -befall	60
3.8. Retrospektive Beurteilung nach dem Verlauf	60
3.9. Zusammenfassung und allgemeine Tendenzen	61
4. Versuch der prospektiven Remissionsbeurteilung	61
4.1. Alkalische Phosphatase	61
4.2. Körpergewicht	62
4.3. Hämatologische Parameter	62
4.3.1. Leukozyten und Differentialblutbild	62
4.3.2. Rotes Blutbild	64
4.3.3. Thrombozyten	65
4.4. Elektrophoretisch abgrenzbare Eiweißfraktionen	68
4.5. Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit (BSG)	68
4.6. Fibrinogen	68
4.7. Immunglobuline	69

V. DISKUSSION

1. Grundlagen, Formen und Ergebnisse heutiger Therapie	72
1.1. Stand und gesicherte Resultate der verwendeten Einteilungen	72

1.2. Vergleich der Zusammensetzung des Mainzer Kollektivs mit anderen	74
1.3. Heutige Therapieformen	76
1.4. Behandlungsergebnisse: Remissionsraten und Überlebenszeit	77
1.4.1. Gesamtergebnisse im Überblick	77
1.4.2. Therapieergebnisse und Stadium	82
1.4.3. Therapieergebnisse und Histologie	82
1.4.4. Therapieergebnisse und Geschlecht	83
1.4.5. Therapieergebnisse und Lebensalter	83
1.4.6. Wertung der Mainzer Ergebnisse	84
1.4.7. Wie "komplett" muß die Therapie sein?	84
1.5. Art und Bedeutung von Nebenwirkungen	85
1.5.1. Nebenwirkungen von Bestrahlung u n d Zytostatika	87
1.5.2. Nebenwirkungen der Bestrahlung	89
1.5.3. Nebenwirkungen der Zytostatika	90
1.6. Kriterien zur Abschätzung des Therapieerfolgs	90
2. Grundlagen, Risiken und Vorteile der explorativen Laparotomie und Splenektomie	93
2.1. Pathophysiologische Konzepte	94
2.2. Diagnostische Bedeutung der explorativen Laparotomie und Splenektomie	96
2.2.1. Die Beurteilung der Milz	96
2.2.2. Die Beurteilung der Leber	96
2.2.3. Die Beurteilung abdominalen und retroperitonealen Lymphknoten	97
2.2.4. Änderungen von Stadium und Therapieplan	97
2.3. Das Operationsrisiko	98
2.4. Gesicherte und mögliche Vorteile des Eingriffs	99
2.4.1. Diagnostisch-therapeutische Konsequenzen	99
2.4.2. Verbesserte Toleranz gegenüber der Therapie?	100
2.4.2.1. Bisherige Ergebnisse	100
2.4.2.2. Hypothesen einer Toleranzänderung	102
2.5. Immunologische Folgen der Splenektomie	104

2.5.1. Immunologische Funktionen der Milz	105
2.5.2. Infektionen nach Splenektomie	106
3. Das Immunsystem beim Morbus Hodgkin	108
3.1. Das zellgebundene Immunsystem	108
3.2. Das humorale Abwehrsystem	109
3.2.1. Verhalten der Immunglobuline beim Morbus Hodgkin	109
3.2.2. Geschlechtsunterschiede	110
3.2.3. Einfluß des Lebensalters	111
3.2.4. Einfluß der Therapie	111
3.2.5. Einfluß der Splenektomie	112
3.2.6. Einfluß von Stadium und Krankheitsdauer	113
3.2.7. Einfluß der Histologie	114
3.2.8. Mögliche Mechanismen der festgestellten Veränderungen	115
VI. ZUSAMMENFASSUNG	119
LITERATURVERZEICHNIS	122
ANHANG (Tabellen)	

I. EINLEITUNG

1. Entwicklung der pathologischen Abgrenzung und Einteilung des Morbus Hodgkin

Mit Sir Thomas HODGKINS Vortrag "On some morbid appearances of the absorbent glands and the spleen" (120), gehalten am 10. und 24. Januar 1832 vor der Londoner Medical-Chirurgical Society, begann die wissenschaftliche Diskussion über die damals geschilderten Pathologika, die später seinen Namen tragen werden. Fast 150 Jahre später ist es noch immer nicht möglich, eine ätiologische Zuordnung der Lymphogranulomatose vorzunehmen. Manche Autoren zweifeln gar die Einheitlichkeit dieses Krankheitsbildes an, und mit guten Argumenten auf allen Seiten wird die Frage diskutiert, ob es sich beim Morbus Hodgkin um einen malignen Tumor, eine granulomatöse Entzündung unbekannter Ätiologie oder primär um eine immunologische Störung handelt, z.B. im Sinne einer graft-versus-host-reaction. Wie allerdings ein möglicher infektiöser Charakter der Erkrankung die Tumorphypothese nicht notwendig ausschließt, ist es überhaupt denkbar, daß all diese auf den ersten Blick so unterschiedlichen Annahmen letztlich in e i n e m Prinzip zusammengefaßt werden können. Jedenfalls trifft zu, was einer der derzeit besten Kenner der Lymphogranulomatose, H.S. KAPLAN hierzu ausführt: "Hodgkin's disease undoubtedly stands apart as the most bizarre, the most puzzling, the most divers of the malignant lymphomas" (139).

Für den Kliniker und mit Einschränkungen auch für den Pathologen steht die maligne Natur der Lymphogranulomatose außer Zweifel: invasives Wachstum und Metastasierung, unbehandelt ein fataler Verlauf prägen das Krankheitsbild in all seinen Erscheinungsformen. So werden seit den Konferenzen von Rye (1965) und Ann Arbor (1971) die klinische Stadieneinteilung und die histopathologische Klassifizierung weitgehend einheitlich gehandhabt.

Letztere beruht heute im wesentlichen auf dem von LUKES, BUTLER u.a. vorgeschlagenen Schema. Marksteine auf dem Weg dahin waren die Arbeiten von STERNBERG (1899) (263) und Dorothy REED (1902) (219), die die später nach ihnen benannte Riesenzelle als pathognomonisch für die Lymphogranulomatose erkannten. Zwar gab es seit VIRCHOW (1860) eine Vielzahl von englischen, amerikanischen und deutschen Autoren (darunter LANGHANS 1872), die mit hoher Wahrscheinlichkeit Hodgkin-Granulome und die darin vorkommenden Riesenzellen beschrieben haben, doch ging die nun verstärkt einsetzende Abgrenzung der Lymphogranulomatose von anderen malignen Lymphomen, von der Tuberkulose und von den Reticulomzellsarkomen hauptsächlich von den zuerst erwähnten Beobachtungen aus (215). Von 1937 - 1947 schließlich erschienen die verschiedenen Publikationen von JACKSON und PARKER, deren Einteilung in Hodgkin-Sarkom (dieser Terminus wurde bereits 1928 von EWING geprägt), Hodgkin-Granulom und Paragranulom gut zwei Jahrzehnte lang Gültigkeit hatte. Die Tatsache jedoch, daß ca. 80 % aller Fälle unter der Diagnose des Granuloms subsummiert wurden und den klinischen Fragestellungen, besonders im Hinblick auf die Prognose, damit wenig Rechnung getragen war (139), führte zur Ausarbeitung einer 6-teiligen Klassifikation durch LUKES u.a. (1963) (168). Diese ist in der Modifikation der Konferenz von Rye mit den Präzisierungen des Ann Arbor-Symposiums heute maßgebend, aber sicher noch nicht als endgültig anzusehen, wie kritische Abänderungsvorschläge, z.B. von LUKES selbst (1971) (170), von LENNERT und MOHRI (1974) (159) und von CROSS (1969) (49) zeigen. Eine Zusammenfassung der wichtigsten diesbezüglichen Vorstellungen findet sich bei LENNERT und MOHRI (159).

Die Rye-Klassifikation unterscheidet vier histologische Typen des Morbus Hodgkin (169), und zwar auf folgende Weise:

1. Lymphozytenreicher Typ (lymphocytic predominance = LP):
Das Stroma besteht vorwiegend aus kleinen Lymphozyten, manchmal auch aus normalen Histozyten, Hodgkin-Zellen sind mäßig häufig, Sternberg-Zellen selten. Plasmazellen, eosinophile und segmentkernige Granulozyten kommen kaum vor, auch findet sich höchstens eine geringgradige Fibrosierung. Nekrosen treten nicht auf.
2. Nodulär-sklerosierender Typ (nodular sclerosis = NS):
Auffälligste Kennzeichen sind Kollagenbanden, die faserarme Bezirke voneinander abtrennen. Der Anteil der verschiedenen pathognomonischen und Entzündungszellarten ist in diesen Arealen ziemlich variabel; charakteristisch soll aber eine Variante der Sternberg-Zelle mit lakunärem Zytoplasma sein.
3. Mischtyp (mixed cellularity = MC):
Ein sehr variables Zellbild, herdförmige Nekrosen, typische Hodgkin- und Sternberg-Zellen und höchstens geringgradige Fibrosierung werden als kennzeichnend beschrieben. Doch ist dieser Typ - gerade wegen des bunten Bildes - eine Art Sammelbecken für sonst nicht oder nur schwierig einzuordnende Erscheinungsformen, wie es früher das Granulom von JACKSON und PARKER war.
4. Lymphozytenarmer Typ (lymphocytic depletion = LD):
Bei bemerkenswerter Seltenheit von Lymphozyten herrschen Hodgkin- und Sternberg-Zellen und/oder mehr oder weniger atypische Retikulumzellen vor. Diffuse Hyalinisierung und Nekrosen sind häufig.

2. Entwicklung der klinischen Einteilung

Auch hinsichtlich der Einteilung in Krankheitsstadien lassen sich frühe Versuche (REED, ZIEGLER u.a.m.) sowie Vorläufer des Ann Arbor-Schemas (u.a. PETERS 1950, KAPLAN 1965) finden (139). Dieses System unterscheidet folgende Stadien (36):

- I: Befall einer einzelnen Lymphknotengruppe (I) oder eines einzelnen extralymphatischen Organs oder Situs (I_E).
- II: Befall von zwei oder mehr LK-Regionen auf derselben Seite des Zwerchfells (II) oder lokalisierter Befall eines extralymphatischen Organs oder Situs und einer oder mehrerer LK-Regionen auf derselben Seite des Zwerchfells (II_E).
- III: Befall von LK-Regionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (III), der auch begleitet sein kann von einem Befall der Milz (III_S) oder einem lokalisierten Befall eines extralymphatischen Organs oder Situs (III_E) oder von beidem (III_{SE}).
- IV: Diffuser oder disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe oder Gewebe, mit oder ohne begleitenden LK-Befall.

Benennung und Abgrenzung der LK-Regionen wurden festgelegt. Der Zusatz A bzw. B hängt vom Auftreten bestimmter Allgemeinsymptome ab, wobei der Nachweis eines einzigen davon zur Einstufung in die Gruppe B ausreicht:

- 1. Unerklärliches, wiederkehrendes Fieber über 38°C
- 2. Nachtschweiß
- 3. Ansonsten unerklärlicher Verlust von mindestens 10 % des Körpergewichts innerhalb von 6 Monaten.

Im Einteilungsvorschlag von Ann Arbor wird weiterhin streng zwischen einem klinischen (clinical staging = CS) und einem pathologischen Stadium (pathological staging = PS) unterschieden. Die Zuordnung zu ersterem soll danach nach den Ergebnissen der zur Diagnose führenden Biopsie, der Anamnese, der körperlichen Untersuchung, der Labor-, Röntgen- und Radioisotopenmethoden erfolgen, während bei letzterem zusätzlich die Resultate makro- und mikroskopischer Befundung verschiedener Punktionen, Probe-excisionen, endoskopischer und chirurgischer Eingriffe gewichtet werden.

3. Entwicklung der Therapie

Wie wir es schon bei der Diskussion um die Ätiologie des Morbus Hodgkin beobachten konnten, spiegelt auch die Entwicklung der Therapie zum heute gültigen Standard die meisten Wege und Irrwege der Medizin wider.

3.1. Medikamentöse Therapie

BILLROTH behandelte die Lymphogranulomatose wahrscheinlich als erster mit Arsenpräparaten (15). Arsen blieb unter vielen weitgehend wirkungslosen Mitteln für mehrere Jahrzehnte im Gebrauch. Unverständlich ist allerdings, wenn es in einem weitverbreiteten Lehrbuch der Chirurgie aus dem Jahre 1974 weiterhin als Medikation der ersten Wahl genannt wird (220).- Es finden sich ferner Veröffentlichungen über die Therapie mit Jod (223) und seinen organischen (172) und anorganischen Derivaten, mit Eisenperchlorat (8), Zinkphosphat (218), Benzol (157), Naphthol-Kampfer (79), Strychnin (80), Chinin (80); selbst gelbe Tonerde (118) und viele andere Mittel wurden systemisch oder lokal angewendet. Episode blieben auch Versuche mit

Bakterientoxinen (46) und Autovakzinen (181), die zwischen 1910 und 1920 im Gefolge der aufsehererregenden Impferfolge stattfanden. Die desolate Situation der medikamentösen Therapie der Lymphogranulomatose kommt in der Einleitung einer zusammenfassenden Darstellung von V. SCHILLING 1937 zum Ausdruck (240): "Leider kann dieses Kapitel schon deshalb kurz gefaßt werden, weil noch immer von einer wirklich aussichtsreichen und rationellen internen Behandlung keine Rede sein kann."

Nach so vielen Fehlschlägen waren auch die ersten Berichte von Skepsis geprägt, mit denen auf die Stickstofflost-Abkömmlinge hingewiesen wurde (98, 222, 227). Doch sollten die Alkylantien einen echten Fortschritt bringen und für etwa 20 Jahre das Feld weitgehend beherrschen; sie waren die ersten Medikamente, mit denen Vollremissionen, allerdings meist nur von kurzer Dauer, erzielt werden konnten. Mit dem Cortison stand bald darauf eine weitere Substanz zur Verfügung, die neben einzelnen Remissionen vor allem eine Verminderung der schweren Allgemeinsymptome brachte. Angesichts dieser Entwicklung waren Versuche mit Urethan (18) und, einer zeitbedingten Mode entsprechend, mit anti-retikulären, zytotoxischen Seren (249) nur noch ein Zwischenspiel. Im folgenden wurde fast jedes neue Zytostatikum auch beim Morbus Hodgkin ausprobiert, wobei das Cyclophosphamid als Alkylans, das Alkaloid Vinblastin und das in seinem Wirkungsmechanismus nicht vollständig geklärte Procarbazin die besten Ergebnisse brachten. Eine Zusammenfassung klinischer Studien zur zytostatischen Monotherapie findet sich bei CARTER und LIVINGSTON (38).

Schon 1951 hatte FELLINGER (77) N-Lost mit ACTH kombiniert und gute Resultate erzielt, doch den entscheidenden Schritt in diese Richtung taten dann LACHER und DURANT (1965) (152), DeVITA et al. (58) (1965) und E. FREI III et al. (1966) (86). Die kombinierte Applikation der als Einzeldrogen wirk-

samsten Medikamente brachte den Durchbruch. Seit DeVITA et al. (1971) (59) die ersten Langzeitergebnisse von Stadium-IV-Patienten veröffentlichten, ist die Polychemotherapie aus dem Behandlungssystem der Lymphogranulomatose nicht mehr wegzudenken. Inzwischen wurde eine Vielzahl anderer, oft nur geringfügig variielter Schemata angewendet, von denen das von BONADONNA et al. (19) beschriebene größere Bedeutung erlangte, da es bei sonst therapieresistenten Fällen noch gute Resultate zeitigt.

3.2. Chirurgische Maßnahmen

Die chirurgische Intervention blieb beim Morbus Hodgkin lange Zeit nur eine Randerscheinung. Vor der Jahrhundertwende wurde sie selbst zur Gewinnung von Probebiopsien vielfach abgelehnt, später war sie auf eben diesen Zweck beschränkt. Die zeitweilig propagierte Neck-dissection hatte nur selten kurativen Effekt; palliative Eingriffe standen im Vordergrund. Als solche muß auch die früher schon gelegentlich vorgenommene Splenektomie im Rahmen eines Hyperspleniesyndroms bei Lymphogranulomatose gewertet werden (23). Heute gehört die explorative Laparotomie mit Milzexstirpation, multiplen LK-Biopsien und Leberkeilexcision zu einem empfohlenen Routineprogramm, und viele Stimmen sprechen ihr neben dem diagnostischen Wert auch therapeutische bzw. therapiebegünstigende Einflüsse zu.

3.3. Strahlentherapie

Die ersten echten Erfolge in der Behandlung des Morbus Hodgkin gehen auf das Konto der Radiotherapie. PUSEY (212), SENN (246) und FINCH (80) beobachteten von 1901 an die therapeutische Wirkung der neuentdeckten Röntgenstrahlen bei der Lymphogranulomatose. René GILBERT (97) bestrahlte

dann in den 20er Jahren nicht nur die nach dem klinischen Befund von der Krankheit befallenen Regionen, sondern auch die angrenzenden Gebiete und erreichte damit mehr Remissionen und eine Verdoppelung der mittleren Überlebenszeit. In Toronto setzte Vera PETERS diese Arbeiten fort, verbesserte die Ergebnisse - zum Teil auch auf Grund technischer Perfektionierung - und erforschte die Zusammenhänge von Variablen wie Alter, Geschlecht, klinischem Stadium usw. mit dem Therapieerfolg. Einen weiteren Fortschritt brachte die Megavolttherapie, die vor allem KAPLAN in Stanford immer weiter entwickelte. Die Bestrahlung mit ^{60}Co -Quellen als Mantelfeld beim thorakalen Großfeld und/oder dem "umgekehrten Y" beim abdominellen Großfeld führte zu einer beträchtlichen Zahl von Heilungen.

Die interdisziplinäre Zusammenarbeit von Radiotherapeuten, Internisten und Chirurgen ist bei der Behandlung des Morbus Hodgkin sehr fruchtbar geworden, hat dazu geführt, daß diese Erkrankung zu den in einem hohen Prozentsatz heilbaren Malignomen gerechnet werden kann.

II. AUFGABENSTELLUNG

In Anbetracht des umfangreichen Materials gestaltet sich die Aufgabenstellung dieser Arbeit mehrteilig:

1. Ergebnisse von Diagnostik und Therapie: Hierbei sollen die in Mainz erzielten Resultate mit denen bei ähnlichen Kollektiven aus der Literatur verglichen und die möglichen Auswirkungen geringfügiger Modifikationen des DeVITA-Schemas besprochen werden. Dies soll vor allem einer Ortsbestimmung der eigenen Klinik im internationalen Standard dienen.

2. Explorative Laparotomie mit Splenektomie: Hier werden Risiken und Ergebnisse des Eingriffs abgehandelt, und unter seinen Auswirkungen finden zwei Fragen besondere Beachtung:

- a) Verbessert die Milzexstirpation die Verträglichkeit der zytostatischen Therapie?
- b) Stehen Früh- und Spätkomplikationen der Operation in einem tragbaren Verhältnis zu ihrem diagnostischen und therapeutischen Nutzen?

Aspekte der Aussagekraft konventioneller Diagnostik im Vergleich mit den Beobachtungen bei der explorativen Laparotomie mit Splenektomie werden teilweise schon im ersten Abschnitt behandelt.

3. Serum-Immunglobuline: Eine detaillierte Untersuchung gilt dem Verhalten der Serum-Immunglobuline IgA, IgG und IgM bei splenektomierten Morbus Hodgkin-Patienten. Dabei spielen sowohl quantitative Aspekte als auch Fragen der Unterschiede zwischen einzelnen Teilgruppen eine Rolle. Ziel ist die klärende Ergänzung bisher recht widersprüchlicher Angaben in der Literatur.

4. Prognostische Faktoren: In diesem letzten Abschnitt wird die Frage angegangen, ob bestimmte Parameter schon in den frühen Therapiephasen einen Schluß auf das zu erwartende Ergebnis ermöglichen. In einer retrospektiven Studie wie dieser läßt sich das Problem nicht definitiv lösen; es kann nur auf Wege hingewiesen werden, die gangbar oder aber wenig erfolgversprechend scheinen. Die praktische Bedeutung liegt in der Möglichkeit, durch frühzeitige Auswahl bestimmte Risikogruppen einer zwar eingreifenderen, aber auch effektiveren Behandlung zuzuführen.

III. PATIENTENKOLLEKTIV, MATERIAL UND METHODEN

1. Patientenkollektiv

Vom 26.1.1964 bis zum 30.6.1977 wurden 175 Patienten der Abteilung für Hämatologie der I. Medizinischen Klinik zu Mainz unter der Diagnose eines Morbus Hodgkin splenektomiert. Um genügend lange Nachbeobachtungszeiten zu erhalten, bezogen wir nur jene Patienten in diese Arbeit ein, die vor dem 31.12.1974 splenektomiert worden waren. So blieben zunächst 122 Patienten übrig, von denen drei (Fälle 20, 95, 116) ausgeschlossen werden mußten, weil keinerlei histologische Präparate mehr erreichbar waren, aus denen sich die Diagnose einer Lymphogranulomatose stellen ließ. Weiterhin befanden sich drei Kinder in ausschließlicher Betreuung der Universitätskinderklinik Mainz (Fälle 6, 24, 64). Von ihnen gehen nur die Daten in die Untersuchung ein, die anlässlich konsiliarischer Vorstellungen erhoben wurden.

Die wichtigsten Kenndaten der Einzelpersonen sind in Tab. 1 (s. Anhang) zusammengefaßt: Geschlecht, histologischer Typ, Alter bei Diagnosestellung, Krankheitsdauer von der Diagnose bis zur Splenektomie, Krankheitsstadium bei Diagnose, bei Splenektomie und am Stich- bzw. Todestag sowie Art und Ergebnisse der jeweiligen Therapie.

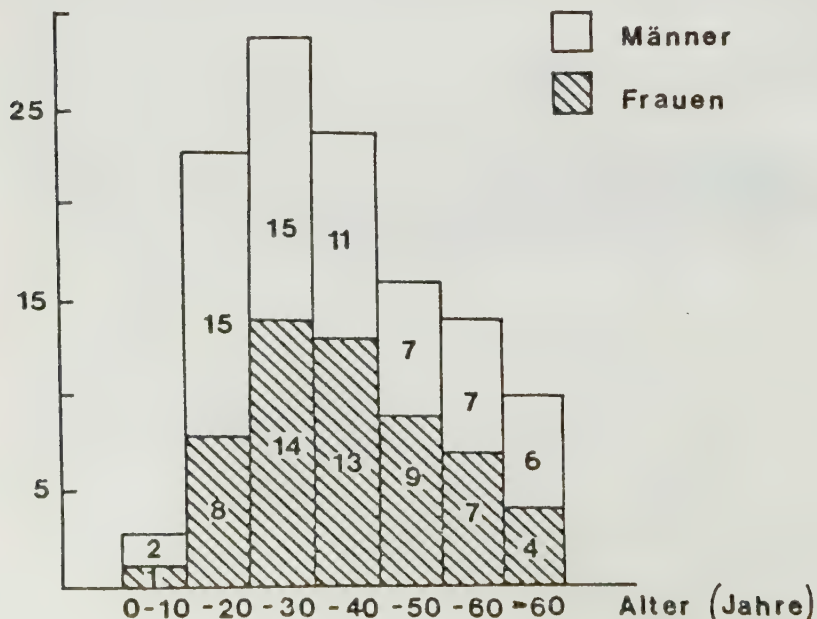
1.1. Geschlechtsverteilung

Von den 119 Patienten sind 63 männlichen, 56 weiblichen Geschlechts. Das Verhältnis von 1,125:1 ist damit etwas ausgeglichener als in den meisten Vergleichskollektiven, wo Männer durchweg stärker überwiegen.

1.2. Altersverteilung

Das Durchschnittsalter bei der Diagnosestellung betrug 33,7 Jahre (3 - 68 Jahre), wobei das der Frauen mit 35 nur geringfügig höher lag als das der Männer mit 32,5 Jahren (4 - 68).

Abb. 1 zeigt die Verteilung auf Lebensjahrzehnte, wobei ein deutlicher Gipfel um die dritte Dekade auffällt. Die geringe Repräsentanz von Kindern ist in der Behandlung dieser Gruppe an einem anderen Zentrum (Universitäts-Kinderklinik Mainz) begründet, das Fehlen von über 70jährigen liegt an der Indikationsstellung zur Splenektomie. Wenn im folgenden die Prüfung eines Parameters in Abhängigkeit vom Lebensalter des Patienten vorgenommen wird, ist das Kollektiv in drei Gruppen von 0 - 29 ($n = 55$), 30 - 49 ($n = 40$) und von über 50 Jahren ($n = 24$) unterteilt, wobei das Alter bei Diagnose maßgebend war.



1.3. Histologische Typen

Die Klassifizierung aller histologischen Präparate nahm Dr. R. SCHÄFER vom Pathologischen Institut der Universität Mainz nach der Einteilung von LUKES und BUTLER (169) vor. Maßgebend für die Einordnung war das Material der Biopsie, die zur Diagnose geführt hatte. Alle Präparate wurden dabei mindestens zweimal ohne Kenntnis des Vorbefundes beurteilt, beim Auftreten von Divergenzen auch öfter. In vielen Fällen wurden auch neue Schnitte angefertigt.⁺

Als unklassifizierbar verblieben schließlich der Fall 1 (Primärdiagnose aus der Milz) und 13 weitere Fälle, bei denen das diagnostische Präparat nicht mehr erreichbar war, die Diagnose eines Morbus Hodgkin aber aufgrund späterer Biopsien außer Zweifel stand.

Milzen wurden vom Jahre 1971 an (Fall 8) routinemäßig im Serienschnitt nach Methakrylateinbettung auf Morbus Hodgkin-Befall hin untersucht.

Die Tabellen 2a und 2b zeigen die Verteilung der einzelnen Typen auf das Gesamtkollektiv sowie die Geschlechts- und Altersgruppen.

⁺) An dieser Stelle sei den Leitern all der auswärtigen pathologischen Institute gedankt, die uns ihre Belege so bereitwillig zur Verfügung gestellt haben: Prof. Dr. Dhom (Homburg/Saar), Prof. Dr. Doerr (Heidelberg), Priv.Do. Dr. Gürich (Ingolstadt), Prof. Dr. Herzog (Saarbrücken), Prof. Dr. Jansen (Darmstadt), Dr. König (Trier), Prof. Dr. Lennert (Kiel), Prof. Dr. Lüchtrath (Koblenz), Prof. Dr. Remmele (Wiesbaden) und Prof. Dr. Rotter (Frankfurt/Main).

Tab. 2: Verteilung der histologischen Typen.

2a) Verteilung auf Geschlechtsgruppen

Histologie	Geschlecht		Summe
	männl.	weibl.	
LP	10 (8,4 %)	5 (4,2 %)	15 (12,6 %)
NS	12 (10,1 %)	17 (14,3 %)	29 (24,4 %)
MC	34 (28,6 %)	24 (20,2 %)	58 (48,7 %)
LD	3 (2,5 %)	1 (0,8 %)	4 (3,4 %)
unklass.	4 (3,4 %)	9 (7,6 %)	13 (10,9 %)
Summe	63 (52,9 %)	56 (47,1 %)	119 (100,0 %)

2b) Verteilung auf Altersgruppen

Histologie	Altersgruppen			Summe
	-29 J.	30-49 J.	über 50 J.	
LP	6 (5,0 %)	4 (3,4 %)	5 (4,2 %)	15 (12,6 %)
NS	17 (14,3 %)	10 (8,4 %)	2 (1,7 %)	29 (24,4 %)
MC	28 (23,5 %)	16 (13,4 %)	14 (11,8 %)	58 (48,7 %)
LD	- (0 %)	3 (2,5 %)	1 (0,8 %)	4 (3,4 %)
unklass.	4 (3,4 %)	7 (5,9 %)	2 (1,7 %)	13 (10,9 %)
Summe	55 (46,2 %)	40 (33,6 %)	24 (20,2 %)	119 (100,0 %)

Der lymphozytenreiche Typ wurde 15 mal diagnostiziert ($\hat{=}$ 12,6 %), der nodulär-sklerosierende 29 mal ($\hat{=}$ 24,4 %), der Mischtyp 58 mal ($\hat{=}$ 48,7 %), der lymphozytenarme nur 4 mal ($\hat{=}$ 3,4 %). 13 Patienten ($\hat{=}$ 10,9 %) blieben unklassifiziert (s. o.). In Übereinstimmung mit verschiedenen Lymphknotenregistern überwiegt bei Frauen der nodulär-sklerosierende Typ. Dieser und der lymphozytenreiche kommen vorwiegend in den jüngeren Altersklassen vor.

Bei zwei der Patienten (Fälle 10 und 52), bei denen bei der ersten Exzision mehrere Lymphknoten entnommen worden waren, zeigten sich unterschiedliche histologische Typen (LP + NS, NS + MC), was bei Biopsien aus verschiedenen Stellen nicht ungewöhnlich ist, bei solchen aus der gleichen Lymphknotenregion aber nur sehr selten vorkommt. Beide Fälle wurden der prognostisch ungünstigeren Gruppe zugeordnet. Bei weiteren 15 Patienten mit bekannter Ersthistologie lagen im Verlauf der Erkrankung entnommene zusätzliche positive Probeexzisionen vor, wobei sich achtmal der ursprüngliche Typ wiederfand, fünfmal eine Verschlechterung und einmal eine Verbesserung auftrat; einmal wurden epitheloidzellige Granulome beschrieben (Tab. 3a).

Die Milzhistologie war in 51 von 119 Fällen positiv; epitheloidzellige Granulome kamen in 6 weiteren Fällen vor. Auch hier beobachteten wir erhebliche Abweichungen vom Ausgangsbefund: 16 mal entsprachen sich die Klassifizierungen, viermal zeigte sich ein prognostisch günstigerer Typ, neunmal ein schlechterer. In 20 Fällen waren die Veränderungen in der Milz derart heterogen, daß auf eine Klassifizierung verzichtet wurde. In Tab. 3b sind die Divergenzen der Histologie in Lymphknoten und Milz dargestellt.

Tab. 3a: Ergebnisse wiederholter LK-Biopsien im Verlaufe der Erkrankung bei demselben Patienten.

Erste LK-Biopsie	Spätere LK-Biopsien			
	LP	NS	MC	LD
LP	-	-	2	-
NS	-	4	1	1
MC	-	-	3	1
LD	-	1	-	1

Tab. 3b: Vergleich des histologischen Typs der ersten Lymphknotenbiopsie mit dem histologischen Typ in der Milz.

Erste LK-Biopsie	Milzhistologie					epithel. Granul.
	LP	NS	MC	LD	unklass.	
LP	-	-	3	1	1	1
NS	-	1	1	1	6	2
MC	-	4	13	3	7	1
LD	-	-	-	2	-	-
unklass.	-	-	1	1	6	2
Summe	-	5	18	8	20	6

1.4. Klinisches Stadium

Der Stadieneinteilung liegt die Ann-Arbor-Modifikation des Rye-Schemas zugrunde (36). Beim "Stadium bei Diagnose" handelt es sich immer um ein "Clinical Staging", also eine Bewertung auf der Grundlage des körperlichen Untersuchungsbefundes, des Röntgenscreenings inklusive Lymphographie, der Myelotomie und gegebenenfalls weiterer szintigraphischer, radiologischer und labortechnischer Methoden. Nach der explorativen Laparotomie und Splenektomie konnten die neu gewonnenen Erkenntnisse für ein "Pathological Staging" verwendet werden, wobei leider zu vermerken bleibt, daß häufig keine retroperitonealen Lymphknoten entnommen wurden, so daß die Aussage der Lymphographie weiterhin allein verbindlich blieb.

Dem Clinical Staging liegen in fast allen Fällen folgende Einzeluntersuchungen zugrunde: Röntgenaufnahmen von Thorax und Abdomen, Wirbelsäule, knöchernem Thorax, Becken und Femora sowie ein i.v.-Pyelogramm, eine Magen-Darm-Passage und eine Colon-Kontrastdarstellung. Bei fraglichen Befunden schlossen sich Tomographien an. Die bipedale Lymphographie wurde bei 107 Patienten durchgeführt. Zur Routinediagnostik mit Isotopen gehörten der Milzscan mit ^{51}Cr -markierten, wärmealterierten Erythrozyten, der sowohl der Bestimmung von Milzgröße und -funktion als auch der Suche nach Speicherdefekten diente, weiter Leberscan mit ^{198}Au -Kolloid, Skelettszintigramm und Knochenmarksszintigramm mit $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Schwefelkolloid, zeitweise auch die Lymphknotenszintigraphie mit ^{198}Au -Kolloid. 70 Patienten wurden der Myelotomie nach der von BURKHARDT (32) beschriebenen Methode unterzogen.

Zum Zeitpunkt der Diagnose waren 15 Personen dem Stadium I zuzuordnen (12,6 %), 67 dem Stadium II (56,3 %), 30 dem Stadium III (25,2 %) und 4 dem Stadium IV (3,4 %). In 3 Fällen (2,5 %) reichten die auswärtigen Untersuchungsbefunde

für eine Einteilung nicht aus. 60 Patienten zeigten schon bei Krankheitsbeginn Allgemeinsymptome (50,4 %) und kamen so in die Kategorie B, 56 (47,1 %) waren als A zu klassifizieren. Dabei fiel die deutliche Korrelation von Fieber, Nachtschweißen und Gewichtsverlust mit fortgeschrittenen Stadien auf: 6,7 % in Stadium I, 46,3 % in Stadium II, 80 % in Stadium III und 100 % in Stadium IV waren betroffen.

Auf Veränderungen der Stadienzuordnung wird im Ergebnisteil eingegangen (siehe dort Tab. 5).

2. Laborwerte

2.1. Regelmäßig bestimmte Laborwerte

Regelmäßig bestimmte hämatologische und klinisch-chemische Parameter waren rotes und weißes Blutbild, Thrombozyten, BSG, Gesamteiweiß mit Elektrophorese, Fibrinogen, Serum-Eisenspiegel, die Elektrolyte Na, K, Ca und Cl, die nierenpflichtigen Substanzen Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure und Phosphat, die Enzyme GOT, GPT und alkalische Phosphatase (weitere, meist leberspezifische Enzyme wechselten im Laufe der Jahre) und das Bilirubin.

2.2. Serum-Immunglobuline

Die quantitative Bestimmung der Immunglobuline IgA, IgG und IgM wurde zunächst nach der von MANCINI et al. (1974) angegebenen Immundiffusionsmethode mit Tripart-Antigen-Plattender Fa. Behringwerke durchgeführt, später kam die automatisierte Immunpräzipitatreaktion (AIP) zur Verwendung (Autoanalyzer II und Fluoronephelometer der Firma Technicon), wobei zur Qualitätskontrolle das Standardhuman-

serum der Behringwerke herangezogen wurde. Die exakte Vergleichbarkeit beider Methoden in den für diese Untersuchung bedeutsamen Größenordnungen wiesen KAPP et al. (144) speziell im Hinblick auf die Labors der Mainzer Medizinischen Kliniken nach.

Die Normalwerte, die für IgA, IgG und IgM von den Behringwerken angegeben werden sowie die Mittelwerte und Standardabweichungen des der Arbeit von KAPP et al. (144) zugrundeliegenden Normalkollektivs von 553 gesunden Probanden lauten wie folgt:

	Behringwerke	KAPP et al.
IgA	90 - 450	198 $\pm$ 79
IgG	800 - 1800	1204 $\pm$ 298
IgM	60 - 280	115 $\pm$ 49

An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, daß die körperliche Untersuchung der Patienten ebenso wie die Erstellung der Differentialblutbilder und die Bestimmung der Immunglobuline über Jahre hinweg von einem kleinen Personenkreis vorgenommen wurde, so daß diesbezüglich weitgehende Konstanz der Beurteilungskriterien gewährleistet ist.

3. Explorative Laparotomie und Splenektomie

3.1. Chirurgisches Vorgehen

Im Anschluß an die aufgeführten diagnostischen Maßnahmen wurden die Patienten an der Chirurgischen Klinik der Universitätskliniken Mainz der Splenektomie unterzogen. Die Operateure gingen in allen Fällen von einem linksseitigen Rippenbogenrandschnitt aus vor. Immer wurde der Eingriff mit einer Leberkeilexcision und einer Leberpunktion verbunden, außerdem mit der Entnahme eines oder mehrerer Lymph-

knoten. Des öfteren unterließen es die Chirurgen jedoch, neben Lymphknoten vom Milzhilus, aus der Leberpforte und dem Mesenterium auch paraaortal bzw. parailiacal gelegene zu biopsieren, insbesondere dann, wenn sich bei Inspektion und Palpation des Situs keine Auffälligkeiten gezeigt hatten.

3.2. Indikationen zur Splenektomie im vorliegenden Kollektiv

Die Indikation zur Splenektomie war 18 mal ein Hyperspleniesyndrom (primär oder während der Therapie aufgetreten), in zwei Fällen wurde dabei erst aus dem Milztumor die Diagnose einer Lymphogranulomatose gestellt. 48 Eingriffe fanden im Rahmen des primären Stagings bei frisch diagnostizierten Patienten statt, wobei allerdings 14 mal bereits zuvor die supradiaphragmale Mantelfeld-Radiotherapie appliziert worden war. Die restlichen 53 Fälle betreffen Patienten, die sich schon länger in Behandlung befanden (6 - 152 Monate), darunter auch alle, die vor der Splenektomie Zytostatika erhalten hatten.

4. Therapie und Therapieergebnisse

4.1. Definition der stadiengerechten Therapie

Als adäquate Therapie wurde abhängig vom Stadium eines der folgenden Schemata definiert:

Stadium	Radiotherapie	Chemotherapie
I	Mantelfeld o. umgekehrtes Y	-
II	" " "	" mindestens 5 Zyklen COPP
III	" und "	" " " "
IV	-	" " " "

4.1.1. Strahlentherapie

Die Strahlentherapie wurde mit einer Herddosis von 4000 rad an der ^{60}Co -Quelle des Instituts für medizinische Strahlenkunde in Mainz (Prof. Dr. L. DIETHELM, Leiter der Therapieabteilung Prof. Dr. KUTZNER) durchgeführt. Die Einzeldosis pro Sitzung betrug gewöhnlich 200 rad auf alternierende ventrale und dorsale Felder in der von KAPLAN (139) vorgeschlagenen Abgrenzung. Einzelne Patienten wurden auch an auswärtigen Häusern in derselben Art bestrahlt, einige wenige hatten in den frühen 60er Jahren noch Röntgentherapie erhalten.

4.1.2. Zytostatische Therapie im Rahmen dieser Untersuchung

Die Chemotherapie bestand zunächst in einer leicht modifizierten Form des von DeVITA et al. (59) beschriebenen Schemas (im folgenden DeVITA-Schema genannt). Im Unterschied zu diesem wurde Prednison nicht nur im 1. und 4., sondern in allen 6 Zyklen verabreicht mit ausschleichender Applikation jeweils am Ende der 14-tägigen Therapiephase. Procarbazin wurde in ansteigender Dosierung gegeben, beginnend mit 50 mg bis zum Erreichen der Enddosis von 150 bzw. 200 mg/die am dritten bzw. vierten Tag. Höchstdosen, die auch bei höher liegenden errechneten Werten nicht überschritten wurden, waren 200 mg/die bei Procarbazin und 2 mg pro Injektion für Vincristin.

Die Erhaltungstherapie, die von Fall zu Fall nach individueller Entscheidung angeschlossen wurde, bestand in der Gabe von Vinblastin (5 mg am 1., 8., 15. und 22. Tag) und Chlorambucil (5 mg/die für 25 Tage). In einzelnen Fällen wurde wegen Magenunverträglichkeit auf das Chlorambucil verzichtet.

4.1.3. Weitere therapeutische Maßnahmen

Weitere Zytostatika, die einzelne Patienten - vor allem in der Phase vor der Polychemotherapie - erhalten hatten, waren Triaziquon (Trenimon^R), Trofosamid (Ixoten^R), TEM, N-Lost und Mitopodozid (Proresid^R), später dann in verschiedenen Kombinationen Bleomycin, Adriamycin (Adriblastin^R), DTIC, Fluoro-Uracil und Methyl-Aminopterin (Methotrexat^R). Unter anderen Indikationen als der Therapie des Morbus Hodgkin wurden auch Cytosin-Arabinosid (Alexan^R), Hydroxyharnstoff, Mercaptopurin (Puri-Nethol^R), Azathioprin (Imurek^R) und schließlich ³²P appliziert.

Eine therapeutische Maßnahme chirurgischer Natur war bei 15 Patienten noch die unterschiedlich radikal ausgeführte Neck-dissection (zuletzt 1968 angewandt).

4.2. Gruppen mit unterschiedlicher Therapie

Zur Beurteilung der Behandlungsergebnisse wurde das Kollektiv in drei Gruppen unterteilt. Zur ersten gehören alle Patienten, die in einem Zeitraum von 18 Monaten der Splenektomie unterzogen wurden und die ihrem klinischen Stadium adäquate Therapie erhielten. In der zweiten Gruppe sind die Kranken zusammengefaßt, bei denen diese Therapie nicht vollständig durchgeführt wurde, sei es, daß sie wegen zu starker Nebenwirkungen abgebrochen werden mußte oder aus vom Patient zu vertretenden Gründen nicht komplettiert werden konnte. Den Rest bilden neben den palliativ Behandelten die Patienten, bei denen überhaupt nicht nach den angeführten Schemata therapiert wurde, und schließlich eine Gruppe, bei der nach längerem Verlauf die explorative Laparotomie in Vollremission oder bei nachträglich unbestätigtem Rezidivverdacht vorgenommen worden war.

Der Gruppe 1 wurde selbstverständlich auch zugerechnet, wer im Laufe dieser 18 Monate verstarb, bis dahin aber nach dem Therapieplan adäquat behandelt worden war. Die Gruppe 3 bildet in ihrer Heterogenität nur eine Ergänzung, die hierbei anfallenden Ergebnisse dienen einzig der rechnerischen Kontrolle der anderen Teilgruppen und des Gesamtkollektivs.

Die Gruppe 1 besteht aus 56, die Gruppe 2 aus 40 und die Gruppe 3 aus 23 Patienten.

4.3. Remissionsbeurteilung

Das Ergebnis der Therapie wurde bewertet als Vollremission, Teilremission oder Versager.

4.3.1. Parameter der Remissionsbeurteilung

Dabei spielten Untersuchungsbefund, röntgenologische und szintigraphische Erhebungen sowie die Laborwerte eine Rolle. Von Vollremission wurde nur bei völligem Verschwinden aller palpierbaren oder radiologisch nachweisbaren Herde gesprochen, außerdem mußten bei B-Patienten die Allgemeinsymptome abgeklungen sein. Von seiten der Laborwerte wurde Normalisierung nur insoweit gefordert, als Pathologika nicht auf begleitende Erkrankungen (z.B. Hepatitis) zurückzuführen waren. Die BSG-methodisch kontrolliert durch die linear korrelierten Werte für Fibrinogen und Haptoglobin - mußte allerdings unter 20 in der ersten Stunde liegen, die Höchstgrenze für die α_2 -Globuline wurde mit 10,5 rel.% veranschlagt. Auf eine Bewertung des Blutbildes (Leuko- und Thrombozytenzahl, Differentielblutbild) mußte wegen der vielfältigen Einflüsse durch Therapie und Splenektomie verzichtet werden.

Eine Teilremission lag vor, wenn Herde sich gegenüber dem Ausgangsbefund um mindestens 50 % zurückgebildet hatten und/oder die erwähnten Laborwerte ohne sichere anderweitige Erklärung nicht zur Norm zurückkehrten.

Remissionen geringeren Ausmaßes, Stillstand oder gar Progredienz wurden als Versager eingestuft.

4.3.2. Zeitpunkte der Remissionsbeurteilung

Als Zeitpunkt des Beginns einer Vollremission wird frühestens das Ende der Therapiephase angesehen, ansonsten das Datum der Normalisierung der Befunde. Auf eine Beschreibung der Dauer von Teilremissionen wurde aus methodischen Gründen (häufig Fortsetzung der Therapie, Problematik der Beurteilung wechselnder Befunde als "beginnende Progredienz") verzichtet. Ein Rezidiv nahmen wir gewöhnlich mit dem Tag seiner histologischen oder radiologischen Sicherung an, außer wenn sich bereits früher nachweisbare Befunde erst später als spezifische Läsionen entpuppten; dann gilt als Ende der Remission die ursprüngliche Feststellung.

In gleicher Weise ist der Krankheitsbeginn mit dem Termin der zur Diagnose führenden Biopsie definiert; in drei Ausnahmefällen lag ein mediastinaler Ausgangsherd zugrunde, und von dessen Auffinden bis zur histologischen Diagnosesicherung vergingen 2 - 8 Monate. Hier wurde der Nachweis des Mediastinaltumors als Beginn der Erkrankung aufgefaßt.

Stichtag für die Bewertung aller Ergebnisse ist der 31.12. 1976, spätere Änderungen sind im statistischen Material nicht mehr berücksichtigt.

5. Verträglichkeitsvergleich von Zytostatika vor und nach Splenektomie

Um zu testen, ob die Splenektomie Einfluß auf die Verträglichkeit von Zytostatika hat, wurden 28 Patienten herangezogen, die im Jahr vor dem Eingriff zytostatisch behandelt worden waren und nachher DeVITA-Therapie erhielten sowie nicht wegen eines Hyperspleniesyndroms splenektomiert worden waren.

Wir untersuchten die Veränderungen der Gesamtleukozyten-, Granulozyten-, Lymphozyten-, Thrombozyten- und Erythrozytenzahl sowie der Hämoglobinkonzentration, wobei als Meßpunkt vor der Splenektomie die erste, mittlere und letzte Applikation des jeweiligen Zytostatikums herangezogen wurde, nach Splenektomie die DeVITA-Zyklen I, III und VI. Mit dem gepaarten t-Test verglichen wir die Differenzen zwischen den Meßwerten dieser Parameter jeweils vor und 8 - 14 Tage nach Medikamentengabe. Die bei der Monotherapie verwendeten Zytostatika waren 21 mal Vinblastin (in der Dosis von 3 - 6 mg/m² Körperoberfläche), 4 mal Procarbazin (60 - 100 mg/m²/die) und 3 mal Trofosfamid (50 - 70 mg/m²/die), die Dosierungen in den DeVITA-Zyklen betrugen im Verhältnis zur rechnerischen Idealdosis:

	Cyclophosphamid	Vincristin	Procarbazar
Zyklus I	98,8 %	83,8 %	87,9 %
Zyklus III	92,3 %	80,6 %	84,5 %
Zyklus VI	79,7 %	51,8 %	81,4 %

6. Statistische Methoden

Es sei hier zunächst darauf hingewiesen, daß es sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive Studie handelt; Patientengruppen wurden *n i e* randomisiert.

Alle statistischen Verfahren wurden nach Beratung durch Dr. E. SCHEIDT (Institut für med. Statistik der Univ. Mainz) angewendet.

Für die Vergleiche der Immunglobulin-Werte wurde eine einfache Varianzanalyse mit anschließendem Scheffé-Test herangezogen, für die Bewertung der hämatologischen Toleranz der Therapie der gepaarte t-Test. Die Häufigkeitsverteilungen hinsichtlich der Frühprognose des Therapieerfolgs wurde mit dem χ^2 -Test bestimmt. Die Berechnung der Absterbeordnungen erfolgte nach einem Programm des Instituts für med. Statistik auf der Basis der Arbeiten von SMITH et al. (253) und CUTLER (51).

Für die Rechenoperationen standen der CD 3300 des Rechenzentrums der Universität Mainz und ein Hewlett-Packard 3047-Tischrechner zur Verfügung.

Beim Versuch der prospektiven Beurteilung des Therapieerfolgs wurde eine Wertigkeitsskala aufgestellt, in der Veränderungen von Parametern gegenüber dem Ausgangswert oder im Hinblick auf einen Normbereich mit Indices von 1 - 4 versehen wurden. Deren Häufigkeitsverteilung in den einzelnen Therapiegruppen prüften wir schließlich mit dem χ^2 -Test. Einzelheiten dieser Indizierung sind der Tabelle 4 (im Anhang) zu entnehmen.

Verlaufskurven sind entweder in Absolutwerten oder im Verhältnis bzw. der Differenz zu einem Ausgangswert dargestellt. Dabei wurden Absolutwerte verwendet, wenn die Messungen in

allen Gruppen lückenlos durchgeführt worden waren. Fehlten dagegen bei mehreren Patienten Bestimmungen zu den definierten Zeitpunkten, kamen die Relations- (bei großen Meßwerten) bzw. Differenzberechnungen (bei kleinen Meßwerten) zur Anwendung. Damit konnten Verfälschungen sowohl durch einzelne Extremvarianten - gerade wenn die Messungen bei solchen Patienten zwischenzeitlich ausgefallen waren - als auch durch ein Überschreiten der unteren Nachweisgrenze eines Wertes nach oben hin vermieden werden, was bei kleinen Meßgrößen sehr große und verfälschende Verhältniszahlen zur Folge hätte.

IV. ERGEBNISSE

1. Ergebnisse von Diagnostik und Therapie

1.1. Stadienzuordnungen

Bei der Diagnose der Lymphogranulomatose waren folgende Stadienzuordnungen getroffen worden: IA 14 mal, IB 1 mal, IIA 36 mal, IIB 31 mal, IIIA 6 mal, IIIB 24 mal, IVB 4 mal, in drei Fällen reichten die Befunde der Überweisenden Kliniken für eine Beurteilung nicht aus. Nach der explorativen Laparotomie mit Splenektomie waren deutlich mehr fortgeschrittene Stadien festzustellen: IA 8 mal, IB 1 mal, IIA 18 mal, IIB 21 mal, IIIA 16 mal, IIIB 38 mal, IVB 17 mal (Tab. 5). Das erklärt sich zum Teil aus diagnostischen Fehleinstufungen (s.u.), hauptsächlich aber aus dem oft langen Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Milzexstirpation. Dieser beträgt bei den wegen eines Hyperspleniesyndroms Splenektomierten 40,2 Monate (0 - 140 Monate), bei den sekundär Splenektomierten 53 Monate (4-152), nur bei den im Rahmen des primären Stagings Splenektomierten ist er mit 2,5 Monaten (0-6) deutlich kürzer. Dementsprechend finden sich Stadienänderungen auch nur bei 9 von 48 ($\hat{=}$ 18,8 %) dieser letztgenannten Gruppe, dagegen bei 11 von 18 Patienten mit Hyperspleniesyndrom ($\hat{=}$ 68,8 %, da zwei Personen aus dieser Gruppe primär nicht beurteilt werden konnten) und bei 25 von 53 ($\hat{=}$ 48,1 % bei einem nicht beurteilbaren Fall) der sekundär Splenektomierten. Bezogen auf die Gesamtzahl von 45 Stadienänderungen zwischen Diagnose und Splenektomie ($\hat{=}$ 38,8 %) sind die Kollektive mit Hypersplenismus (24,4 % der Stadienänderungen bei 15,1 % Gesamtanteil) und die sekundär Splenektomierten (55,6 % bei 44,5 %) dabei deutlich überrepräsentiert, die Frühsplenektomierten (20 % bei 40,3 %) dagegen seltener vertreten.

Tab. 5: Übersicht über die klinischen Stadien zu verschiedenen markanten Zeitpunkten im Krankheitsverlauf

Zeitpunkt	bei Diagnose			nach expl. Lap. und Splenektomie			am Stichtag (31.12.1976)			
	Stadium	abs.	%	Ges.%	abs.	%	Ges.%	abs.	%	Ges.%
IA	14	11,8			8	6,7		6	5,0	
IB	1	0,8	12,6		1	0,8	7,5	1	0,8	5,9
IIA	36	30,3			18	15,1		18	15,1	
IIB	31	26,0	56,3		21	17,7	32,8	18	15,1	30,3
IIIA	6	5,0			16	13,5		12	10,1	
IIIB	24	20,2	25,2		38	31,9	45,4	19	16,0	26,0
IVA	-	-			-	-		-	-	
IVB	4	3,4	3,4		17	14,3	14,3	40	33,6	33,6
unklass.	3	2,5	2,5		-	-	-	5	4,2	4,2
Summe	119	100	100		119	100	100	119	100	100

1.2. Zuverlässigkeit diagnostischer Verfahren

An dieser Stelle soll auf unsere Erfahrungen mit der Zuverlässigkeit einiger präoperativer diagnostischer Verfahren eingegangen werden, die der Beurteilung der Milz, der Leber, der retroperitonealen Lymphknoten und des Knochenmarks dienen.

1.2.1. Beurteilung von Milzgröße und -befall

Von den 119 exstirpierten Milzen waren 62 frei von Lymphogranulomatose; 51 zeigten teils makro-, teils mikroskopischen Befall, und in sechs weiteren Milzen fanden sich vereinzelt oder gehäuft epitheloidzellige Granulome, aber

Die Szintigraphie des Organs mit ^{51}Cr -markierten, wärmealterierten Erythrozyten erbrachte in acht Fällen den Nachweis von Speicherdefekten; diese erwiesen sich siebenmal als große lymphogranulomatöse Herde, einmal als infarzierter Bezirk ohne Befall. Bei der Gewichtsbestimmung korrelierten die über den Milzflächenindex errechneten Gewichte hervorragend mit den postoperativ gewogenen ($p < 0,01$ sowohl für das Gesamtkollektiv als auch für die Untergruppen der nicht befallenen, der befallenen unter 400 g und über 400 g schweren Organe), obwohl sich bei den über 400 g schweren vereinzelt größere Abweichungen fanden. Von dieser letzten Gruppe zeigten 24 Milzen Morbus Hodgkin-Befall, eine 1440 g wiegende war von Epitheloidzellgranulomen durchsetzt.

Das Gewicht der Milzen schwankte zwischen 65 und 2300 g ($\bar{x} = 356 \pm 381$ g). Milzen ohne lymphogranulomatösen Befall waren dabei signifikant ($p < 0,01$) leichter ($\bar{x} = 200 \pm 81$ g) als befallene ($\bar{x} = 540 \pm 494$ g), bei letzteren streuten die Gewichte von 90 - 2300 g (Abb. 2). Legt man als obere Normgrenze für das Milzgewicht 225 g zugrunde, so lagen 62 ($\hat{=}$ 52,1 %) im Normbereich und 57 ($\hat{=}$ 47,9 %) waren vergrößert. Die Mehrzahl der nicht befallenen (69,4 %) und der Milzen mit epitheloidzelligen Granulomen (80%) sind so innerhalb des Normbereichs plaziert im Gegensatz zu nur 27,5 % der Lymphogranulomatose-Milzen.

Somit lassen zwar szintigraphisch erkennbare Speicherdefekte und hohes Milzgewicht mit großer Wahrscheinlichkeit einen Milzbefall vermuten, bei der überwiegenden Zahl ist diesbezüglich aber keine Aussage möglich.

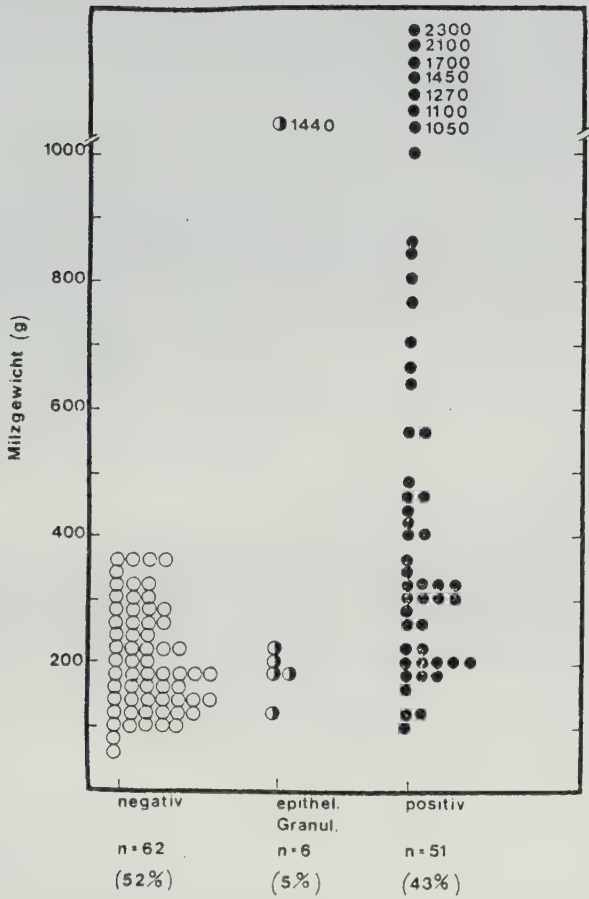


Abb. 2: Milzhistologie in Abhängigkeit vom Milzgewicht.

1.2.2. Beurteilung der retroperitonealen Lymphknoten

Weiterhin wurde die Treffsicherheit der Lymphographie hinsichtlich des Befalls retroperitoneal gelegener Lymphknoten untersucht. Dabei wirkte sich nachteilig aus, daß einerseits viele Röntgenbilder nicht eindeutig befundet worden waren (35 von 107 Lymphographien $\hat{=}$ 32,7 %), andererseits die Operateure keine (10 Fälle $\hat{=}$ 8,4 %) oder nur Tastbefunde (68 Fälle $\hat{=}$ 57,1 %) erhoben und mitteilten. Von den 40 Fällen, in denen die Histologie zum Vergleich herangezogen werden konnte, waren richtig 18 als positiv und fünf als negativ eingestuft worden, als falsch beurteilt erwiesen sich acht positiv und eine negativ interpretierte Lymphographie. Von den acht nicht sicher zugeordneten waren je vier histologisch positiv bzw. negativ. Insgesamt läßt sich - auch unter vorsichtiger Hinzuziehung der intraoperativ erhobenen Tast- und Inspektionsbefunde - sagen, daß die Lymphographie kaum falsch negative Ergebnisse zeitigt, nicht selten dagegen eine zu große Ausdehnung der Erkrankung annehmen läßt.

1.2.3. Beurteilung des Leberbefalls

Hinweise auf Morbus-Hodgkin-Infiltrate in der Leber suchten wir durch Bestimmung der alkalischen Serumphosphatase (AP) sowie durch den Leber-Scan mit ¹⁹⁸Au-Kolloid zu gewinnen. Die Kontrolle erfolgte mittels feingeweblicher Aufarbeitung von Leberstanzen und -keilexcisaten, die bei der Laparotomie gewonnen wurden. Pathologische Werte der AP sind bei Leberbefall signifikant gehäuft ($p < 0,01$). In den 10 Fällen mit histologisch nachgewiesenem Befall der Leber fanden sich neunmal eine mäßige bis starke Erhöhung der AP, nur einmal lagen die Werte im Normbereich. Erhöhungen - meist allerdings geringfügigere - kamen jedoch auch bei 19 von 83 Patienten mit als völlig normal oder ausschließlich reaktiv verändert befundeten Leberbiopsien vor.

Die Zahl der auswertbaren Szintigramme ist gering (37), da diese Untersuchung bei vielen Patienten in zu großem zeitlichen Abstand (mehr als acht Wochen) zur Laparotomie durchgeführt worden war. 13 mal stimmten negative Bewertung und Histologie überein, einmal wurde ein positiv gedeuteter Scan bestätigt. In sechs Fällen zeigte das Szintigramm eindeutige Befallszeichen, während sich keine Morbus Hodgkin-Infiltrate im Biopsiematerial nachweisen ließen, eine befallene Leber war szintigraphisch unauffällig. Von den 16 als nicht eindeutig befundeten Scans gehören 15 zu höchstens reaktiv veränderten Organen, einer zu einem befallenen.

1.2.4. Myelotomie

Die Myelotomie aus dem Beckenkamm erbrachte fünfmal einen eindeutigen Knochenmarksbefall und zweimal Epitheloidzellgranulome. Während bei dreien dieser fünf Patienten ein Stadium IV schon durch den Nachweis anderer Organmanifestationen der Lymphogranulomatose festgestanden hatte, resultierte aus dem positiven Knochenmarksbefund in zwei Fällen ein Stadienwechsel von IIIB nach IVB. Bei den beiden Patienten mit epitheloidzelligen Granulomen handelte es sich um Kranke in den Stadien IA bzw. IIIA.

Bei den übrigen Myelotomien fanden sich meist reaktive Veränderungen, seltener hyperplastische und - bei einigen vorbehandelten Patienten - hypo- und aplastische Zustände der Hämatopoese.

1.3. Beziehungen des Milzbefalls zu anderen Parametern

Schließlich sei noch auf einige Beziehungen des Milzbefalls zu anderen Parametern hingewiesen. Er ist signifikant gehäuft ($p < 0,01$) im präoperativen Stadium IIIB, im klinischen Stadium II liegt er signifikant unter dem Erwartungswert ($p < 0,01$). Patienten ohne Allgemeinsymptome haben ebenfalls signifikant seltener lienale Hodgkinherde ($p < 0,01$). Dagegen bestehen keine deutlichen Beziehungen zwischen Milzbefall und histologischem Typ, Alter bzw. Geschlecht der Patienten und Krankheitsdauer vor Splenektomie.

1.4. Behandlungsergebnisse

1.4.1. Ergebnisse der Therapie vor Splenektomie

Von 119 Patienten waren 69 schon vor der Einleitung einer "adäquaten" Therapie in irgend einer Form behandelt worden. Bei 29 von ihnen wurde dabei eine Vollremission erzielt, deren durchschnittliche Dauer 47,4 Monate (Medianwert 27 Monate) betrug. Bei neun dieser Erkrankten hält die Vollremission bis zum Stichtag an, zwei sind an einer Virusmeningitis bzw. an einer generalisierten Amyloidose verstorben. Die übrigen 18 erlitten Rezidive, wobei mit einer "adäquaten" Therapie in 11 Fällen eine erneute Vollremission erreicht wurde. Vier Patienten starben am Morbus Hodgkin, einer mit nachweisbaren, aber für den Ausgang nicht verantwortlichen Herden an Therapiefolgen, zwei leben mit florider Erkrankung.

1.4.2. Ergebnisse der adäquaten Therapie

Im Rahmen der stadiengerechten Therapie im zeitlichen Umfeld der Splenektomie (Gruppe 1, n = 56) wurden 30 Voll- und 18 Teilremissionen erreicht; 3 Fälle sind als Versager zu werten, 5 nicht beurteilbar. 25 der 30 Patienten mit Vollremission waren am Stichtag noch rezidivfrei, zwei inzwischen an Myocardinfarkten verstorben. Es traten drei Rezidive auf, von denen zwei durch weitere Behandlung erneut in Remission gebracht werden konnten.

Die Ergebnisse der Patienten, bei denen nicht das vollständige Therapieschema angewendet wurde, sind ähnlich. Hier kam es in 25 von 40 Fällen zur Vollremission, 7 mal zur Teilremission. Zu sieben Versagern kommt noch ein nicht beurteilbarer Verlauf. Auch in dieser Gruppe (Gruppe 2, n = 40) blieb der überwiegende Teil der erzielten Voll-

remissionen erhalten (20), eine Patientin starb ohne Nachweis von Lymphogranulomatose-Herden an einer progressiven multifokalen Leukoencephalopathie. Von den vier Erkrankten, die Rezidive erlitten, starben drei an Morbus Hodgkin, einer lebt mit nachgewiesenen Herden.

Mit Hilfe der späteren Behandlung wurden neun weitere Vollremissionen erzielt, sechs davon waren erstmalige. Auch hier ist die Remissionserhaltungsquote mit 66 % bemerkenswert.

1.5. Überlebenszeiten

Die Überlebensrate für das Gesamtkollektiv der Splenektomierten beträgt 2 Jahre nach Diagnosestellung 85,7 %, nach 5 Jahren 67,7 %, nach 10 Jahren 52,4 % und nach 15 Jahren 24,2 %. Zwischen Männern und Frauen fanden sich dabei keine signifikanten Unterschiede. Die hohen Anteile Überlebender nach 10 und 15 Jahren beruhen auf der Selektion des Patientenguts durch das Kriterium "Splenektomie" und auf der sehr unterschiedlichen Krankheitsdauer vor dem Eingriff. Von der Milzexstirpation an gerechnet lebten nach 2 Jahren noch 71,4 %, nach 5 Jahren 51,2 % der Patienten; danach traten keine Todesfälle mehr auf.

1.5.1. Überlebenszeiten unterschiedlicher histologischer Typen

Deutliche Unterschiede der Absterbeordnung zeigen sich bei Differenzierung nach der Histologie (Abb. 3). Der lymphozytenreiche und vor allem der nodulär-sklerosierende histologische Typ haben eine bessere Prognose als der gemischt-zellige Typ. Bei der mit vier Fällen allerdings nur schwach vertretenen lymphozytenarmen Variante findet sich der un-

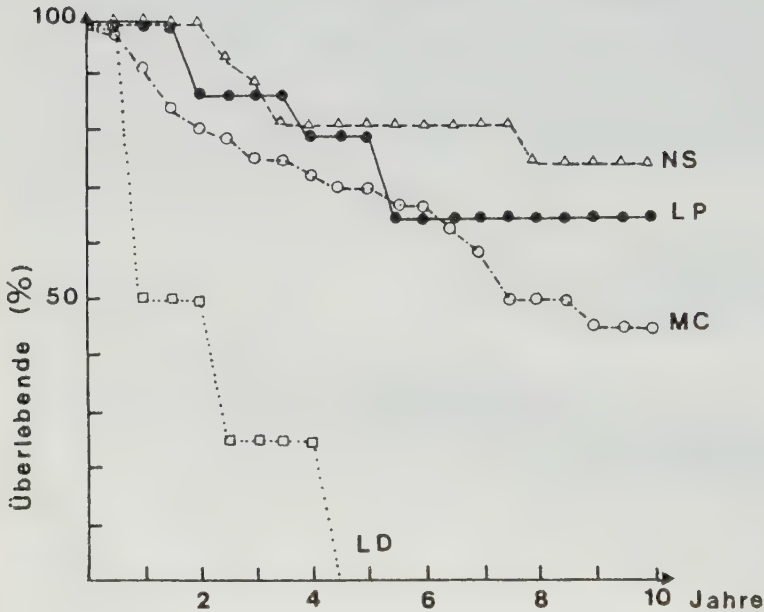


Abb.3: Überlebensraten in Abhängigkeit vom histologischen Typ (LP = lymphozytenreicher Typ, NS = nodulär-sklerosierender Typ, MC = Mischtyp, LD = lymphozytenarmer Typ).

günstigste Verlauf. Zwischen den Gruppen LP, NS und MC stellen sich nach 10 Jahren signifikante Unterschiede ein (NS:MC $p < 0,05$), alle drei Typen weisen aber bereits zwei Jahre nach Diagnosestellung eine signifikant höhere ($p < 0,05$) Überlebensrate gegenüber dem lymphozytenarmen auf.

1.5.2. Überlebenszeiten nach klinischen Stadien

Die Berechnung der Werte nach dem bei der Diagnose vorliegenden klinischen Stadium ergibt eine signifikant bessere Prognose ($p < 0,05$) für die Stadien I und II gegenüber III und IV, wobei I und II bzw. III und IV untereinander wenig differieren (Abb. 4). Die Überlebenskurve von Patienten ohne Allgemeinsymptome beim Nachweis des Morbus Hodgkin liegt über der von solchen mit Fieber, Nachtschweißen und Gewichtsverlust ($p < 0,05$).

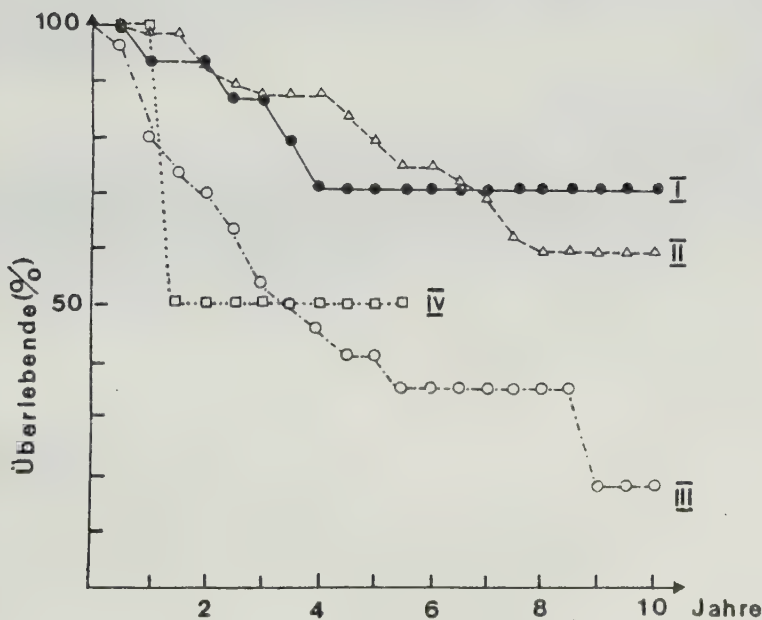


Abb. 4: Überlebensraten in Abhängigkeit vom klinischen Stadium bei Diagnosestellung.

1.5.3. Überlebenszeiten nach Alter bei Diagnose

Signifikant bessere Überlebenschancen fanden sich für die Gruppe der Patienten, die bei der Diagnose jünger als 30 Jahre waren im Vergleich zu den Kollektiven der Älteren (30 - 50 bzw. über 50 Jahre): $p < 0,05$ (Abb. 5). Diese Ergebnisse bleiben qualitativ gleich, wenn als Ausgangspunkt der Berechnungen nicht der Zeitpunkt der Diagnosestellung, sondern der der Splenektomie herangezogen wird. Daß dabei als einzige Abweichung die Prognose des Stadiums I deutlich schlechter als die des Stadiums II erscheint, ist im Tod von vier Patienten bei erhaltener Vollremission begründet. Zweimal waren hier kardiale Erkrankungen die Todesursache, zweimal Folgen der Therapie.

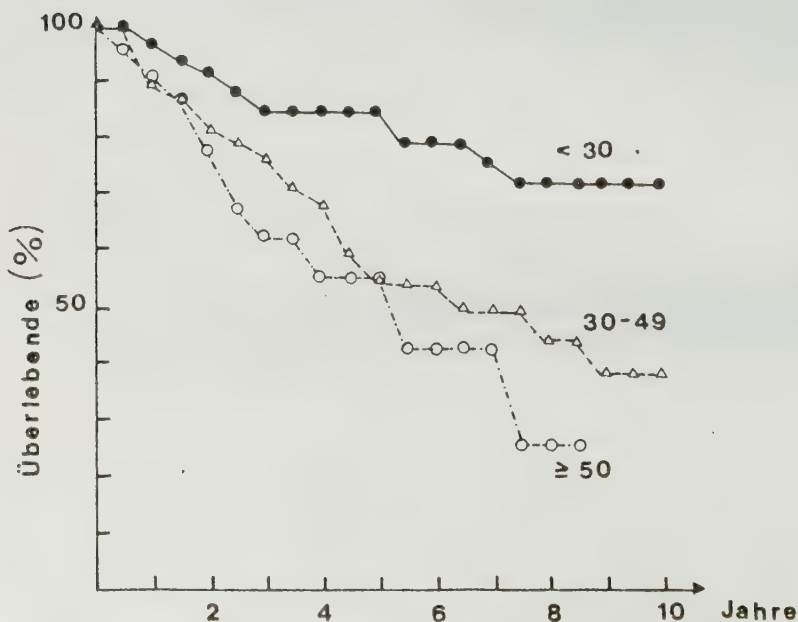


Abb. 5: Überlebensraten in Abhängigkeit vom Lebensalter bei Diagnosestellung.

1.5.4. Überlebenszeiten verschiedener Therapiegruppen

Vom Gesamtkollektiv lebten fünf Jahre nach der Splenektomie noch 51,2 %, wobei den höchsten Anteil an Todesfällen die Therapiegruppe 3 zu verzeichnen hat, also Patienten betroffen sind, deren Behandlung sehr stark von den erwünschten Schemata abwich. Ursachen hierfür sind der Zeitpunkt der Milzentfernung (vor der Ära der Polychemotherapie), selbstverschuldetes Fernbleiben der Patienten und zurückhaltende Monotherapie wegen des schlechten Allgemeinzustandes einiger älterer Kranker.

Die Unterschiede der Überlebensraten zwischen den Gruppen 1 (adäquate Therapie) und 2 (nur Teiltherapie) sind insgesamt gering (71,4 %:77,5 % 2 Jahre, 58,5 %:42,4 % fünf Jahre nach Splenektomie), kommen aber mit zunehmender Verlaufs-
dauer doch nahe an das Signifikanzniveau von $p < 0,05$ heran (Abb. 6). Dabei ist bemerkenswert, daß 31,5 % der Todesfälle in der Gruppe 1 auf Therapiefolgen (s.u.) oder nicht mit dem Morbus Hodgkin zusammenhängende Erkrankungen zurückzuführen sind gegenüber 11,8 % in der Gruppe 2 und 16,7 % in der Gruppe 3. Auch war in Gruppe 1 der Anteil der Stadium IV-Patienten mit 14,3 % fast doppelt so hoch wie in der Gruppe 2 mit 7,5 %. In der Gruppe 3 waren neben Patienten, die in Vollremission splenektomiert worden waren, 30 Monate später nur noch zwei Erkrankte (Fälle 5 und 119) am Leben.

Ein Vergleich der Remissionserhaltung nach einmal erzielter Vollremission zeigt keine Unterschiede zwischen Vollremissionen, die im Rahmen einer adäquaten Therapie erzielt wurden und solchen, die Ergebnis an sich inkompletter Behandlung waren. Nach 5 Jahren bestehen in der Gruppe 1 noch 81,6 % der Vollremissionen fort, in der Gruppe 2 sind es 78,2 %. Alle Rezidive fallen in die ersten 30 Monate nach Therapieende.

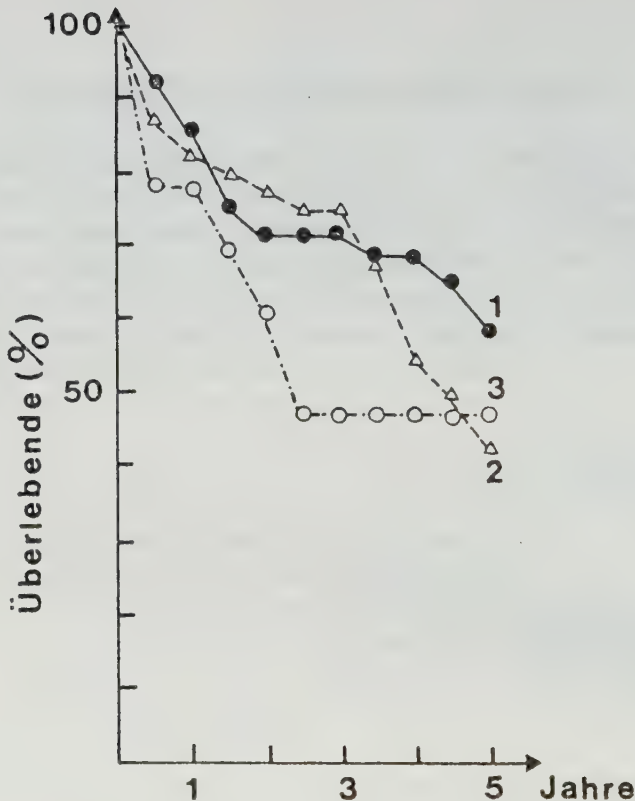


Abb. 6: Überlebensraten in Abhängigkeit von der Therapie nach Splenektomie (Beschreibung der Gruppen 1, 2 und 3 im Text).

1.6. Menge der applizierten Zytostatika

Untersucht man die Menge der im DeVITA-Schema applizierten Zytostatika in Beziehung zum Therapieerfolg, so zeigt sich, daß Patienten mit späterer Vollremission während fast der gesamten Behandlungsdauer höher dosiert therapiert wurden als solche mit späterer Teilremission; der Unterschied zu den Versagern war noch deutlicher. Umgekehrte Verhältnisse finden sich nur während der beiden letzten Zyklen für das Vincristin: hier erhielten die Versager relativ die höchsten

Dosen, Patienten mit späterer Vollremission die niedrigsten.

Eine nachträgliche Analyse dieser Ergebnisse zeigte auf, daß für die Unterdosierung bei den Patienten mit schlechtem Therapieerfolg einmal die geringe Toleranz hinsichtlich der Nebenwirkungen verantwortlich war; in der Gruppe der Versager fanden sich jedoch auch mehrere adipöse Patienten und/oder solche in reduziertem Allgemeinzustand, bei denen schon primär niedrigere Dosierungen angesetzt worden waren, weil man meinte, sonst zu große Toxizitätsrisiken einzugehen.

Im Behandlungszeitraum wurden insgesamt 90,3 % (95,9-86,8 %)*) der angestrebten Cyclophosphamidosis verabfolgt, bei Vincristin waren es 88 % (96,6-77,7 %)*), bei Procarbazin 85,8 % (90,2-83,5 %)*). Das bedeutet, daß die vor allem durch hämatologische Nebenwirkungen bedingten Dosisreduzierungen bei den Alkylantien sich in einem engen Rahmen hielten, während die subjektiven und die objektivierbaren Beschwerden durch das Vincristin so häufig zum Absetzen der Medikation zwangen, daß daraus eine Verringerung um 20 % gegenüber der Ausgangsmenge resultiert.

1.7. Nebenwirkungen der Therapie

Bei den Nebenwirkungen der Therapie müssen radiogene von solchen der Zytostatika unterschieden werden. Dies ist in den Fällen nicht sicher möglich, in denen beide Therapieformen in kurzem zeitlichen Abstand zueinander angewandt worden waren, wie es bei der Mehrzahl der Patienten in Gruppe 1 der Fall ist. Insbesondere bestehen solche Schwierigkeiten hinsichtlich der Dys- oder Amenorrhoe, der hämatologischen Toleranz und des Herpes Zoster.

*) höchste und niedrigste Durchschnittswerte einzelner Zyklen.

1.7.1. Nebenwirkungen der Strahlentherapie

Passagere Nebenwirkungen der Radiotherapie wie Schluckbeschwerden, Durchfälle, Hautrötung usw. werden hier nicht abgehandelt; auf sie gehen Arbeiten aus dem Institut für Klinische Strahlenkunde (u.a. WENZ (287)) ein. Für die Beurteilung der hämatologischen Toleranz nach Bestrahlung sind die Unterlagen nicht ausreichend. Es sei nur auf die schweren radiogenen Schäden hingewiesen, die sich auch in den Überlebensstatistiken auswirken.

Es handelt sich dabei um fünf Patienten, die alle in den Jahren 1971-1972 bestrahlt wurden, als die Großfeldtechnik in Mainz eingeführt wurde. Zweimal traten im Bestrahlungsgebiet an der rechten Halsseite Carotisverschlüsse auf; eine Patientin (Fall 41) verstarb daran, der andere Patient (Fall 30) überlebte das akute Stadium mit einer irreversiblen Hemiparese. Er kam drei Jahre später infolge des inzwischen generalisierten Morbus Hodgkin mit Skelett- und Lungenbefall ad exitum. Eine strahleninduzierte Perikarditis mit Lungen- und Mediastinalfibrosierung war in zwei Fällen (Fälle 23 und 36) die Todesursache. Schließlich trat bei einer Patientin (Fall 17) nach zwei Bestrahlungsserien auf das Mediastinum (gesamte Herddosis 8 400 rad) eine spindelförmige Rückenmarksatrophie im Bereich Th 2 - Th 9 mit konsekutiver Querschnittslähmung auf; diese Patientin verstarb 15 Monate später an einer Bronchopneumonie.

In den Fällen 17, 23 und 41 ließen sich autoptisch keine Lymphogranulomatose-Herde mehr nachweisen, und im Fall 36 waren nur einige Lymphknoten in der linken Axilla befallen.

1.7.2. Nebenwirkungen der zytostatischen Therapie

1.7.2.1. Hämatologische Nebenwirkungen

Von den Nebenwirkungen der zytostatischen Therapie seien zunächst die hämatologischen aufgeführt. Hierbei beziehen sich alle Absolutwerte jeweils auf die Gesamtzahl von 557 applizierten DeVITA-Zyklen, die Prozentangaben auf die Zahl der ersten, zweiten usw. Zyklen. Lag mehr als ein Jahr zwischen dem Ende einer Therapiephase und dem Beginn der nächsten, wurde die Zählung wieder mit I begonnen, so daß die Basiswerte für die Prozentzahlen folgendermaßen lauten:

Zyklus	I	II	III	IV	V	VI
Anzahl	109	102	97	89	85	75

Dabei erhielten im einzelnen:

Anzahl der Zykl.	18	12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
Anzahl der Pat.	1	1	1	1	4	1	3	63	7	1	5	5	4

Die durchschnittliche Gesamtleukozytenzahl fiel während und in einem Zeitraum bis 4 Wochen nach Ende der DeVITA-Therapie nie unter $6500/\text{mm}^3$ ab. Leukozytopenien beschränkten sich dementsprechend auf Einzelfälle: schwerste mit Werten unter $1000/\text{mm}^3$ traten überhaupt nur einmal auf, und zwar erst bei der zweiten Injektion des VI. Zyklus. Sechsmal wurden Zahlen zwischen $1000/\text{mm}^3$ und $2000/\text{mm}^3$ gemessen, 31 mal zwischen $2000/\text{mm}^3$ und $3000/\text{mm}^3$. Patienten mit Teilremission oder Versager sind von den Leukozytopenien relativ in wesentlich stärkerem Ausmaß betroffen als solche mit Vollremission.

Die Werte für die Granulozyten sanken im Durchschnitt des Gesamtkollektivs nie unter $3900/\text{mm}^3$ ab. In vier Fällen fanden sich Meßwerte unter $700/\text{mm}^3$, in 20 zwischen $700/\text{mm}^3$ und $1299/\text{mm}^3$ und in 41 zwischen $1300/\text{mm}^3$ und $1999/\text{mm}^3$. Dabei ist - wie bei allen anderen Angaben in diesem Zusammenhang - zu beachten, daß die Zytopenien eines Patienten in verschiedenen Zyklen auch als mehrfache gezählt wurden; außerdem lagen die Werte in einzelnen Fällen schon zu Beginn der Therapie unter den angegebenen Grenzen.

Sehr häufig wurden Lymphozytopenien festgestellt. Die absolute Lymphozytenzahl des Gesamtkollektivs schwankte während der Therapie zwischen $1579/\text{mm}^3$ (Beginn des II. Zyklus) und $1095/\text{mm}^3$ (Beginn des V. Zyklus). Entsprechend wiesen zu diesem Zeitpunkt 55,7 % bzw. 78,7 % der Patienten Werte unter $1500/\text{mm}^3$ auf, jeweils fast ein Drittel davon lag gar unter $500/\text{mm}^3$.

Eine schwere Thrombozytopenie trat sehr selten auf. Von ihr waren fast ausschließlich Therapieversager betroffen. Nur ein Patient hatte insgesamt dreimal Werte unter $50\,000/\text{mm}^3$, neunmal fanden sich Plättchenzahlen zwischen $50\,000$ und $75\,000/\text{mm}^3$, 22 mal zwischen $75\,000$ und $100\,000/\text{mm}^3$. Der Durchschnitt sank nie unter $247\,000/\text{mm}^3$.

Die Veränderungen des roten Blutbildes betrafen Therapieversager ebenfalls in wesentlich stärkerem Ausmaß als Patienten mit Teilremission und diese wiederum häufiger als solche mit Vollremission. Die mittlere Hämoglobinkonzentration schwankte in engen Grenzen zwischen 12,5 und 12,9 g%, die Erythrozytenzahl zwischen 4,4 und 4,1 Mill./ mm^3 . Anämien waren allerdings nicht selten: so wiesen 19,4 % der nach dem DeVITA-Schema behandelten Patienten schon zu Beginn der Behandlung ein Hb unter 11 g% auf, und 22,2 % hatten weniger als 4 Millionen Erythrozyten. Während der Anteil von Patienten mit einem Hb unter 11 g% sogar leicht absank und Anämien mit Werten unter 8 g% nur in drei Fällen regi-

striert wurden, waren es am Ende des Zyklus VI schließlich 50,8 %, die Erythrozytenwerte unter 4 Millionen aufwiesen; weniger als 3 Millionen fanden sich im gesamten Therapiezeitraum nur neunmal.

Im Rahmen des vierten Abschnitts dieser Arbeit wird nochmals im einzelnen auf die quantitativen Veränderungen der hämatologischen Parameter eingegangen.

1.7.2.2. Lebertoxizität

Als Lebertoxizität ist definiert, wenn ein oder mehrere Enzymwerte über den Normbereich hinaus anstiegen oder bei schon geringfügig erhöhten Ausgangswerten nochmals eine deutliche Erhöhung zeigten. Solche Veränderungen betrafen die GOT und/oder GPT in 57 Fällen ($\hat{=}$ 52,3 %), die AP in 47 Fällen ($\hat{=}$ 43,1 %), wobei bei 25 Patienten GOT/GPT und AP betroffen waren. Von den Transaminasen waren 17 mal beide erhöht, 20 mal nur die GPT, 3 mal nur die GOT. In 18 Fällen waren die pathologischen Werte schon zu Beginn der Therapie bekannt, wobei es 13 mal zu einem weiteren Anstieg bei vorbestehender Lebererkrankung (davon dreimal Australia - Ag - positive Hepatitis) kam. Weiter wurden prämanifeste Lebererkrankungen 6 mal reaktiviert und der erstmalige Nachweis des Australia - Antigens geschah in 12 Fällen. Je vier Transaminasenerhöhungen waren mit massivem Leberbefall bzw. mit einer Hepatitis nach Bestrahlung des Leberhilus zu erklären; 18 mal waren geringfügige Anstiege der Enzymkonzentrationen als Folge einer nicht näher definierten Toxizität der Zytostatika zu betrachten.

Sechs Erhöhungen der alk. Phosphatase waren eindeutig auf das Alter (Adoleszenz) zurückzuführen, 19 auf nachgewiesenen und vier auf retrospektiv zum Therapiezeitpunkt schon wahrscheinlichen Befall von Leber und/oder Skelett. Bei diesen

23 Patienten wurden übrigens nur eine Vollremission und acht Teilremissionen erzielt, 14 Fälle mußten als Versager eingestuft werden. Neun Erhöhungen der alk. Phosphatase traten bei entzündlichen Lebererkrankungen auf, eine bei chronischer Osteomyelitis, acht waren nicht kausal zu erklären.

1.7.2.3. Weitere Nebenwirkungen

Von 41 Frauen im geschlechtsfähigen Alter klagten 12 ($\hat{=}$ 29,3 %) über Zyklusstörungen im Gefolge der DeVITA-Therapie. Bei 4 davon handelte es sich um Oligomenorrhöen, die sich nach mehreren Monaten wieder normalisierten, in acht Fällen um eine bleibende sekundäre Amenorrhoe.

Bei einer Patientin trat die Amenorrhoe erst zwei Jahre nach Ende jeder Therapie auf. Hormonelle Untersuchungen liegen leider in keinem Fall vor.

Ein Herpes Zoster kam bei 16 Morbus Hodgkin-Erkrankten während oder kurz nach der Polychemotherapie zum Ausbruch ($\hat{=}$ 14,7 %). Zweimal betraf er nur ein Segment, zehnmal mehrere, viermal in Form eines Herpes Zoster generalisatus den größten Teil des Integuments. Dabei waren einmal die Wasser- und Elektrolytverluste über die Wundfläche so bedeutend, daß es zu einem lebensbedrohlichen Erscheinungsbild kam.

Die Neurotoxizität des Vincristins führte bei 43 Patienten ($\hat{=}$ 39,4 %) zu Beeinträchtigungen. In der Hälfte der Fälle beschränkten sich diese auf das Verschwinden einiger Muskeleigenreflexe und auf geringgradige Parästhesien der Akren, 18 x waren die Beschwerden jedoch so stark, daß das Medikament abgesetzt oder zumindest in der Dosis reduziert werden mußte. Dreimal traten Gangstörungen erheblichen

Ausmasses auf. Eventuell sind auch sieben Fälle von hartnäckiger Obstipation während der Therapie auf das Vincristin zurückzuführen.

Über Nausea und/oder Erbrechen klagten 30 Patienten ($\hat{=}$ 27,5 %), doch empfanden nur zwei diese Störungen als so schwerwiegend, daß der Behandlungsplan davon beeinflußt wurde.

Zu verstärktem Haarausfall kam es bei 37 Patienten ($\hat{=}$ 33,9 %), in einem Viertel dieser Fälle ging er bis zur totalen Alopezie, die immer reversibel war.

Schleimhautläsionen, meist mit Blutungen, wurden sechsmal registriert. In vier Fällen handelte es sich dabei um eine Cyclophosphamid-Cystitis unterschiedlichen Schweregrades, einmal blutete die Magenmukosa (Gastritis erosiva) und einmal lag eine ausgeprägte Stomatitis aphthosa vor.

Weitere, meist subjektive, Beschwerden waren Müdigkeit (4x), Libidoverlust (2x), psychische Alterationen in Form von Veränderungen des Persönlichkeitsgefühls (2x), Schwindel und Orthostase (2x), Kopfschmerzen (3x), Durchfälle (1x), Ausfall der Fingernägel (1x), Ausbildung eines Erythems (1x) und Wortfindungsstörungen (1x).

Eine der schwersten Komplikationen war ein akutes Nierenversagen auf der Basis einer Uratschlammiere im Zyklus II. Es konnte durch Hämodialyse beherrscht werden. Ansonsten traten keine Veränderungen des Serum-Kreatininspiegels auf; er schwankte für das Gesamtkollektiv um höchstens $\pm$ 5 % in Relation zum Ausgangswert.

Eine Beziehung zwischen der Schwere der Nebenwirkungen und dem Therapieerfolg findet sich nicht, wenn man von den hämatologischen Parametern absieht, wo Patienten mit schlechtem Resultat erheblich stärker betroffen waren.

1.7.2.4. Zweittumoren

Im Gefolge der Zytostatikagabe sind maligne Zweittumoren bekannt. In unserem Kollektiv ist eine undifferenzierte Leukämie als Finalstadium gesichert (Fall 35, der bereits von MITROU et al. (184) veröffentlicht wurde), bei Fall 21 muß eine terminale Eosinophilenleukämie zumindest diskutiert werden. Weitere Malignome, die aber kaum mit der Therapie in Beziehung zu setzen sind, waren ein Collum-Ca (Fall 33), ein Magen-Ca (Fall 37), ein Stimmband-Ca (Fall 79) und drei Basaliome (Fälle 10, 57, 96).

1.7.2.5. Therapieabbruch: Gründe und Häufigkeit

In 33 Fällen wurde die Therapie vor dem sechsten Zyklus abgebrochen. Grund hierfür waren 15 mal der Tod eines Patienten, davon 3 mal nicht infolge Lymphogranulomatose, 4 mal schwere Lebertoxizität, 3 mal wurde klinisch bei der Reinduktionstherapie eine Fortführung der Behandlung als nicht notwendig betrachtet, zweimal blieben die Patienten der Ambulanz fern und 3 mal führte ein Herpes Zoster zum Abbruch. Blutungen in Form einer Gastritis erosiva bzw. einer Cyclophosphamid-Cystitis kombiniert mit einem Herpes Zoster und Gefäßprozesse (tiefe Beinvenenthrombose und Carotis-communis-Verschluß) erzwangen ebenfalls je 2 mal das Absetzen der Medikation; einmalige Ursachen waren ein akutes Nierenversagen, eine Meningitis tuberculosa und - bei einer vor der Splenektomie mit COPP behandelten Patientin - eine Pancytopenie.

Die folgende Aufstellung zeigt das Ausmaß der zeitlichen Verzögerung gegen den Therapieplan zu Beginn des jeweiligen Zyklus. Der therapiebedingte oder zumindest gewollte Anteil ist in den unteren Spalten besonders herausgestellt. Der restliche Zeitverlust geht auf individuelle und persönliche

Gründe der Patienten zurück, wobei unausgesprochen wahrscheinlich auch die Angst vor erneuten Nebenwirkungen in einem gewissen Umfang eine Rolle spielt.

Zyklus	II	III	IV	V	VI	
Verzögerung	4,1	7,1	11,0	13,7	14,0	(Tage)
Anteil von Therapiefolgen im weitesten Sinne	2,2	3,5	6,9	8,8	10,7	"
	53,7	50,2	63,2	63,9	76,5	(%)

2. Explorative Laparotomie und Splenektomie: Ergebnisse und Nebenwirkungen

2.1. Operative und postoperative Komplikationen

In der operativen und postoperativen Periode gab es insgesamt 14 mal Komplikationen ($\hat{=}$ 11,8 %). Bei zwei älteren Patienten kam es zu einem Atemstillstand, einmal während des Eingriffs, einmal zusammen mit einem Lungenödem in der Aufwachphase. Postoperative Schwierigkeiten in den ersten Tagen waren zweimal eine passagere Harnsperre und einmal eine Darmatonie. Eine Patientin entwickelte eine Thrombophlebitis, eine weitere eine tiefe Beinvenenthrombose und eine dritte eine Lungenembolie. In einem Fall wurde die Rekonvaleszenz ohne faßbaren Grund (mit 22 Tagen) als verlängert beschrieben.

Als Wundheilungsstörungen traten ein Serom, eine Wunddehiscenz und ein subphrenischer Abszeß auf.- In einem Fall führte ein Lagerungsfehler auf dem Op-Tisch zu einer Ischiadicusschädigung. Alle Komplikationen mit Ausnahme dieser Parese konnten folgenlos behoben werden.

Eine Patientin (Fall 92) starb 25 Tage nach der Splenektomie an einer Bronchopneumonie. Da sie sich im Stadium IVB befand und schon vor der Operation in sehr reduziertem Zustand war, ist es fraglich, ob ein kausaler Zusammenhang mit dem Eingriff besteht.

2.2. Stadien- und Therapieplanänderungen

Die explorative Laparotomie mit Splenektomie erbrachte trotz der in Teil 1 geschilderten methodischen Schwierigkeiten in 19 Fällen ($\hat{=}$ 16 %) eine Stadienänderung, die 12 mal auch zu einer Änderung des Therapieplanes führte. Für fünf Patienten ergab sich ein günstigeres Stadium, da positive Lymphographieergebnisse nicht bestätigt wurden (2 mal IIIA $\rightarrow$ IIA, 2 mal IIIA $\rightarrow$ IA, 1 mal IIIB $\rightarrow$ IB). Für 14 Personen erfolgte eine Stadienverschlechterung, was viermal aus der Feststellung von Leberbefall resultierte (3 mal IIIB $\rightarrow$ IVB, 1 mal IIB $\rightarrow$ IV B bei unserem einzigen Patienten mit positiver Leberhistologie bei negativer Milz). Die verbleibenden Stadienänderungen (5 mal IIA $\rightarrow$ IIIA, 3 mal IIB $\rightarrow$ IIIB, 1 mal IA $\rightarrow$ IIIA) waren sämtlich auf klinisch nicht vermuteten Milz-befall zurückzuführen, wobei diese Organe zwischen 90 und 320 Gramm wogen ($\bar{x}$ = 193 g) und sich damit genau im Bereich der nicht befallenen Milzen befanden. Auf den zugehörigen Szintigrammen waren keine Speicherdefekte nachweisbar gewesen. Der Nachweis von Hodgkin-Herden in der Milz gelang in zwei Fällen bei makroskopisch unverdächtigen Schnittflächen erst mit Hilfe der Histologie.

2.3. Häufigkeit von Infektionen vor und nach Splenektomie

37 Patienten hatten vor der Splenektomie im Verlauf ihres Lymphogranulomatose-Leidens bzw. in den letzten drei Jahren vor dem Eingriff durch Bakterien oder Viren verursachte Erkrankungen durchgemacht. Dabei waren Infekte des Respirations-

traktes (12, davon ein Fall von Pneumonie) am häufigsten vertreten, gefolgt von Hepatitiden (4 mal Australia-Ag-negativ), 2 mal positiv), Herpes Zoster (5 von 6 Fällen in engem zeitlichen Zusammenhang mit Radiatio oder Alkylantienbehandlung), rezidivierendem Herpes labialis (6 mal), Infektionen des Urogenitaltrakts (5 Fälle, darunter vier Pyelonephritiden), Lungentuberkulose (3 mal) sowie häufigem Auftreten von Abszessen und Mykosen (je 3 mal).

Nach der Splenektomie waren 54 Patienten von Infektionskrankheiten betroffen, allerdings in einem gänzlich anderen Muster. Herpes Zoster-Eruptionen machten mit 27 Fällen (davon nur 4 ohne zytostatische oder Radiotherapie in den letzten sechs Monaten davor) den größten Teil aus. Varizellen traten 6 mal auf und zeichneten sich bei allen Betroffenen durch einen schweren Verlauf aus, einmal waren sie die terminale Komplikation. Auffallend ist dabei eine Beobachtung (Fall 12), wo vor Splenektomie unter Procarbazin-Therapie ein Herpes Zoster festgestellt worden und in der Anamnese keine Windpockenkrankung eruierbar war; sechs Jahre später - zugleich ein Jahr nach Splenektomie und sechs Monate nach Abschluß der DeVITA-Therapie - machte der Mann eine Varizellenerkrankung durch.

Infektionen der Atemwege kamen 14 mal vor, davon waren die Hälfte Pneumonien. Mykosen wurden in acht Fällen diagnostiziert, Hepatitiden in sechs (davon drei Australia-Ag-positiv). Lokale Entzündungen der Haut fanden sich viermal, je dreimal kam es zur Sepsis und zu otogenen Infektionen, zweimal zu Meningitiden (davon eine Tb-Meningitis).

Zwei Todesfälle waren eindeutig Folge von Infektionen: Bei Fall 1 kam es, von einem Panaritium des Daumens ausgehend, zur Sepsis; das Kind C.F. (Fall 6) starb an einer Virusmeningitis. Überhaupt ist diese Kasuistik hinsichtlich des Infektionsrisikos splenektomierter Kleinkinder bedeutsam:

Diagnosestellung im Alter von 3 9/12 Jahren, vier Monate später Splenektomie (Milzgewicht 160 g), Bestrahlung eines Feldes rechts am Hals mit 4500 rad, Weiterbehandlung zunächst mit Cyclophosphamid (Gesamtdosis ca. 5000 mg), dann acht Monate lang mit Vinblastin (Gesamtdosis 55mg), dann Pneumokokkenmeningitis mit Residualepilepsie, später Salmonellensepsis und schließlich Tod im Verlauf einer Virusmeningitis 2 Jahre nach Diagnose des Morbus Hodgkin. Zehn Todesfälle waren auf Tumorprogredienz zurückzuführen, wobei der finale Verlauf durch Infektionen entscheidend kompliziert wurde. In diesem Zusammenhang ist außerdem ein Exitus durch eine progressive multifokale Leukoenzephalopathie (Fall 75) ohne Nachweis von Morbus Hodgkin-Herden erwähnenswert.

Vergleiche der Infektionshäufigkeit vor und nach Splenektomie zeigen keinen signifikanten Anstieg nach dem Eingriff, wohl aber ein gänzlich anderes Verteilungsmuster. So kommen Herpes Zoster, Mykosen und Pneumonien sowie Septikämien und Varizellen nach der Milzexstirpation deutlich häufiger vor, während Herpes labialis, Tuberkulose und Urogenitalinfektionen abnehmen.

Vor Splenektomie hatten 37 Patienten Infektionserkrankungen angegeben, von denen 12 auch später wieder von den gleichen oder ähnlichen Affektionen betroffen wurden. Von dem 82 Personen umfassenden Teilkollektiv mit leerer Infektionsanamnese machten 42 im weiteren Verlauf eine oder mehrere Erkrankungen durch.

2.4. Hämatologische Toleranz bei Zytostatikabehandlung vor und nach Splenektomie

Der Abfall der Leukozytenzahlen durch den dritten und den sechsten DeVITA-Zyklus war signifikant geringer als zu allen Vergleichszeitpunkten vor der Splenektomie. Zu Beginn der Therapiephasen fand sich jedesmal ein starker Abfall der weißen Blutkörperchen, unter der Polychemotherapie blieb der Durchschnittswert jedoch konstant um $7000/\text{mm}^3$, während er bei der vorhergegangenen Monotherapie jeweils um ein Viertel des Ausgangswertes auf ca. $4500/\text{mm}^3$ abgesunken war. Dieser Effekt wurde fast ausschließlich von den Granulozytenwerten verursacht, während bei den Lymphozyten nur der Vergleich "Therapiemitte vor Splenektomie" zu "DeVITA I" signifikant ausfällt ($p < 0,05$); die Lymphozyten zeigen zu Beginn der DeVITA-Therapie nämlich einen leichten Anstieg.*)

Die Thrombozytenzahl fällt während des DeVITA-Zyklus I signifikant stärker ab als zu allen Zeitpunkten während der vorhergegangenen Therapie. Allerdings ist der absolute Durchschnittswert nach DeVITA I mit $259\ 000/\text{mm}^3$ noch wesentlich höher als bei den Vergleichsgruppen ($172\ 000 - 183\ 000/\text{mm}^3$).

Beim roten Blutbild schließlich sind die Veränderungen hier wie dort wenig ausgeprägt. Die durchschnittlichen Erythrozytenzahlen sanken während der DeVITA-Zyklen um $0,06 - 0,24\ \text{Mill.}/\text{mm}^3$ ab, das Hämoglobin um $0,2 - 0,7\ \text{g\%}$. Vor Splenektomie waren die Veränderungen noch geringer: die mittleren Verschiebungen lagen bei den Erythrozyten zwischen $+0,12$ und $-0,19\ \text{Mill.}/\text{mm}^3$, beim Hämoglobin zwischen $+0,3$ und $-0,5\ \text{g\%}$. So ist die Verträglichkeit hinsichtlich des roten Blutbildes in der Mitte der Monotherapiephase signifikant besser als nach dem DeVITA-Zyklus I bzw. III (s. Tab. 6).

*) Detaillierte Angaben über alle verglichenen Werte finden sich im Anhang (Tab. 6).

Die mittleren Absolutwerte der Erythrozyten liegen jedoch zu allen Zeitpunkten in allen Gruppen über 4 Mill./mm³, die mittlere Hämoglobinkonzentration sinkt nie unter 12,6 g%.

3. Verhalten der Serum-Immunglobuline IgA, IgG und IgM

Die Serumkonzentrationen der Immunglobuline IgA, IgG und IgM zeigen in Abhängigkeit von Splenektomie und Therapie sehr unterschiedliche Verhaltensweisen.

3.1. Gesamtkollektiv

Vor der Splenektomie liegen alle Durchschnittswerte an der Obergrenze des von KAPP et al. für unser Labor angegebenen Normbereichs (IgA 248 ± 107 mg%, IgG 1426 ± 409 mg%, IgM 156 ± 118 mg%). In der anschließenden intensiven Therapiephase von im Mittel einem Jahr Dauer sinken zunächst alle Klassen ab (1/2 Jahr nach Splenektomie gegen den Vorwert $p < 0,01$), und zwar auf 76,6 % (IgA), 80 % (IgG), 55,8 % (IgM) des Ausgangswertes. IgG erholt sich dann sehr schnell wieder für ca. 1 1/2 Jahre, um sich schließlich bei Werten um 1100 mg% (entspricht ca. 80 % des Ausgangswertes) einzupendeln. Der IgA-Anstieg beginnt sechs Monate später, ist aber steiler und führte zur bzw. über die Größenordnung des Bezugswertes vor Splenektomie. Bei IgM setzt sich der Abfall kontinuierlich fort, und erst nach drei Jahren - bei ca. 40 % des Ausgangswertes - scheint eine Stabilisierung bzw. ein leichter Wiederanstieg einzutreten. (Abb. 7.) *)

*) Alle Kollektivgrößen für die im folgenden beschriebenen Tabellen und Kurven sind aus Tab. 7 (im Anhang) ersichtlich.

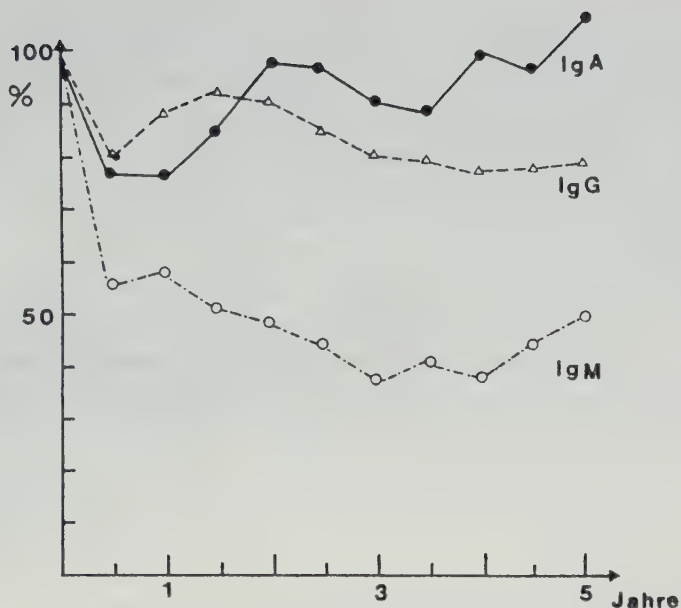


Abb. 7: Verlaufskurven der Immunglobuline in Prozent des Ausgangswertes (100 % = Wert vor Splenektomie). Mittelwerte von 106 Patienten.

3.2. Geschlechtsspezifische Unterschiede

Geschlechtsspezifische Unterschiede treten deutlich hervor. Männer haben anfänglich eine signifikant höhere IgA-Konzentration ($p < 0,05$) mit 269 mg% gegenüber 223 mg%, einen geringgradig höheren IgG-Wert (1450 mg% zu 1398 mg%), aber einen etwas niedrigeren IgM-Spiegel (148 mg% zu 165 mg%). Innerhalb der Kollektive entspricht das qualitative Verhalten der Verlaufskurven dem der Gesamtgruppe, doch zeigen Frauen bei allen Parametern die bessere Erholungstendenz. Der jeweilige Anteil weitertherapierter Patienten ist dabei gleich.

Frauen erreichen bei IgA schließlich weit über dem Ausgangswert liegende Konzentrationen, die gegenüber denen der Männer signifikant ($p < 0,05$) höher sind. Die IgG-Werte des weiblichen Kollektivs liegen am Ende der Beobachtungsdauer ebenfalls signifikant über denen des männlichen ($p < 0,01$); letztere befinden sich an der unteren Normgrenze. Beim IgM ist die angesprochene Tendenz noch deutlicher ($p < 0,01$) und tritt schon ab zwei Jahre nach Splenektomie auf. Insbesondere ist die Stabilisierungs- bzw. Erholungsphase bei den Frauen klar ausgeprägt, während bei den Männern ein kontinuierlicher Abfall stattfindet.

3.3. Altersgruppen

Sehr deutliche Unterschiede bei IgA und IgG zeigen die verschiedenen Altersgruppen. Die über 50-jährigen haben gegenüber den beiden anderen Gruppen (unter 30 bzw. 30 - 49 Jahre) signifikant höhere Ausgangswerte ($p < 0,01$ gegen Gruppe 1, $p < 0,05$ gegen Gruppe 2), dann aber in der Therapiephase den relativ stärksten Abfall; sie bleiben in der Absolutkonzentration dennoch leicht bis deutlich (IgA 2 1/2 Jahre nach Splenektomie $p < 0,05$ gegen Gruppe 1) über den jüngeren Teilkollektiven. Die Relativkurven für IgG und IgM sind für alle Gruppen fast identisch und entsprechen denen des Gesamtkollektivs. Bei IgA dagegen ist der Anstieg nach Therapieabschluß bei den unter 30-jährigen sehr ausgeprägt; schließlich werden nach 5 Jahren 134,1 % des Wertes vor Splenektomie erreicht ($\hat{=}$ 303 mg%). In der mittleren Altersgruppe pendelt sich die IgA-Konzentration im Ausgangsbereich ein, bei den Ältesten treten starke Schwankungen, möglicherweise bedingt durch die zum Teil geringen Fallzahlen, auf.

3.4. Histologische Typen

Der Einfluß des histologischen Typs auf die Immunglobuline scheint gering zu sein. Zwischen NS und MC finden sich keine qualitativen Unterschiede, sieht man von einer geringfügig besseren Erholungstendenz des NS-Typs bei IgA und IgG ab. Dagegen erscheint das Verhalten der lymphozytenreichen Variante interessant. Hier beginnt drei Jahre nach Splenektomie ein kontinuierlicher Anstieg aller drei Fraktionen, der für IgA auf 143,2 % ($\hat{=}$ 318 mg%), für IgG auf 101,4 % ($\hat{=}$ 1330 mg%) und für IgM auf 91,5 % ($\hat{=}$ 151 mg%) des Ausgangswertes führt. Es handelt sich hier um das einzige Teilkollektiv, das IgM-Konzentrationen in Höhe der Werte vor Splenektomie erreicht und damit sogar im oberen Normbereich für diese Meßgröße liegt; dieser Effekt läßt sich im übrigen nicht durch einen geringeren Anteil therapierter Patienten erklären. Für den lymphozytenarmen Typ liegen keine Verlaufsbeobachtungen vor, allerdings zeigt er vor Splenektomie sehr hohe IgA- (354 mg%) und IgM-Konzentrationen (335 mg%) bei normalen IgG-Werten (1429 mg%).

3.5. Unterschiede bei verschiedener Krankheitsdauer

Zusammenhänge zwischen Krankheitsdauer und Ig-Konzentrationen finden sich vor der Milzexstirpation: Nicht vorbehandelte Patienten, deren Morbus Hodgkin nur wenige Monate vor dem Eingriff diagnostiziert worden war, hatten durchweg die höchsten Serumwerte (IgA 277 mg%, IgG 1513 mg%, IgM 163 mg%), die jeweils an der oberen Grenze des Normbereichs lagen. Auf der anderen Seite waren die Ig-Spiegel bei dem Teilkollektiv mit einer Verlaufsdauer von mindestens 5 Jahren am niedrigsten (IgA 223 mg%, IgG 1370 mg%, IgM 122 mg%), aber immer noch normal. Nach Splenektomie entspricht das Verhalten der Kurven für die Gruppen der vorbehandelten Patienten mit weniger als zwölf Monaten, mit 13 - 59 bzw. über 60 Monaten Krankheitsdauer dem des Gesamtkollektivs, wogegen die nicht Vorbehandelten schließlich auf die niedrigsten Werte ab-

sinken. Am deutlichsten zeigt sich das beim IgA, wo dieses Teilkollektiv als einziges die Ausgangshöhe nicht mehr erreicht.

3.6. Klinisches Stadium

Die Beziehungen zwischen Ig-Spiegeln und klinischem Stadium zum Zeitpunkt der Splenektomie zeigen bei IgA und IgM entgegengesetzte Tendenzen, während die IgG-Werte bei allen Gruppen im Normbereich liegen und ihr Kurvenverlauf dem des Gesamtkollektivs ähnelt. Vor Splenektomie finden sich im Stadium IV die höchsten IgA- (258 mg%), aber auch die niedrigsten IgM-Werte (111 mg%); im Stadium I ist IgM mit 204 mg% deutlich erhöht, IgA mit 203 mg% zwar normal, weist jedoch den niedrigsten Wert aller Teilkollektive auf. Im Verlauf liegen die IgM-Werte des Stadiums I zunächst signifikant über denen der anderen Stadien ($p < 0,01$), sinken aber nach drei Jahren stärker ab und sind nach fünf Jahren nur noch minimal höher. IgA zeigt beim Stadium I zunächst keinen Abfall, sondern sogar einen Anstieg bis auf das Anderthalbfache des Ausgangswertes. Auch hier tritt schließlich eine Verminderung ein, die aber gegenüber IgM und IgG um ca. ein Jahr verzögert ist (Abb. 8). Im Stadium IV steigt das IgA nach der Therapiephase wieder steil an, fällt nach vier Jahren jedoch unter den Ausgangswert. Zwischen den Stadien II und III treten weder beim IgA noch beim IgM Unterschiede auf.

Patienten ohne Allgemeinsymptome (A) haben meist höhere Ig-Spiegel als solche mit Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust und zeigen auch relativ gesehen die geringeren Schwankungen.

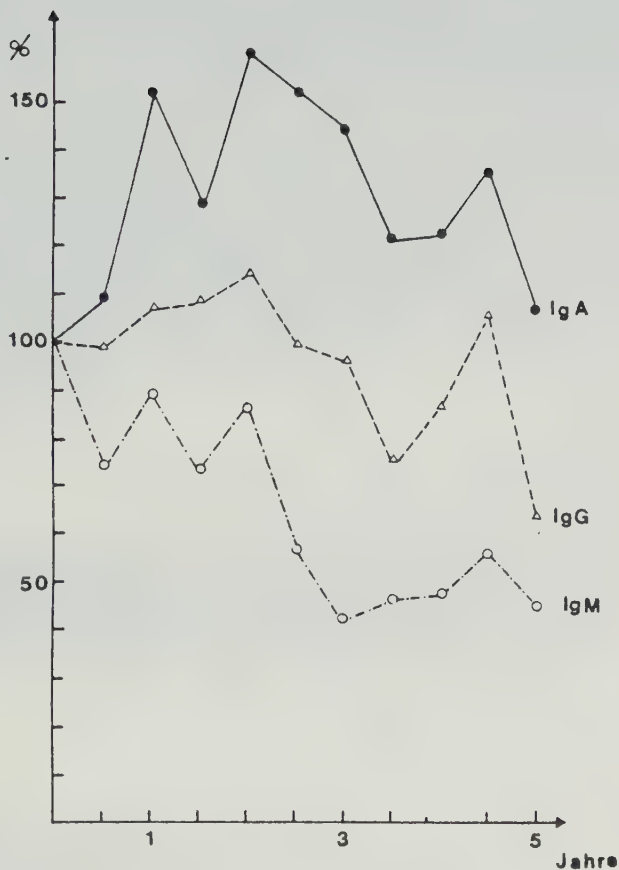


Abb. 8: Verlaufskurven der Immunglobuline in Prozent des Ausgangswertes (100 % = Wert vor Splenektomie) bei Patienten mit klinischem Stadium I zum Zeitpunkt der Splenektomie.

3.7. Einfluß von Milzgewicht und -befall

Milzbefall bzw. Milzgewicht beeinflussen die IgA-Spiegel vor Splenektomie nicht, IgG und IgM sind am stärksten erhöht bei einem Milzgewicht von über 400 g. Der Abfall im ersten Jahr nach dem Eingriff ist bei den befallenen Milzen über 400 g am stärksten, bei den tumorfreien Milzen am geringsten (Tab. 8).

Tab. 8: Immunglobulinwerte i.S. (in mg%) in Abhängigkeit vom Milzgewicht und von der Milzhistologie.

Milzgewicht u. -befall Zeitpunkt	kleiner 400 g nicht befallen			kleiner 400 g befallen			größer 400 g befallen		
	IgA	IgG	IgM	IgA	IgG	IgM	IgA	IgG	IgM
vor Splenektomie	251	1376	158	244	1446	135	243	1562	178
1/2 Jahr nach Sp.	205	1117	96	180	1190	72	158	1151	77

3.8. Retrospektive Beurteilung nach dem Verlauf

Die vom Zustand der Patienten am Stichtag (lebend mit bzw. ohne Vollremission, verstorben am Morbus Hodgkin oder an Therapiefolgen bzw. anderen Ursachen) ausgehende retrospektive Analyse ergab Unterschiede beim IgM. Die Werte für die Überlebenden liegen hier im gesamten Verlauf höher als die der später Verstorbenen, auch ist ihre Verringerung nach Splenektomie weniger deutlich. Die IgA-Kurve der Verstorbenen zeigt zwischen 1 1/2 und drei Jahren nach der Milzexstirpation einen Gipfel, der von einem geringer ausgeprägten IgG-Anstieg und einem Plateau bei IgM begleitet wird, was teilweise mit milderer Therapieformen (z.B. Vinblastin-Monotherapie) erklärbar ist.

3.9. Zusammenfassung und allgemeine Tendenzen

Allgemein zu beobachtende Tendenzen sind nach Splenektomie ein im Verhältnis zum Ausgangswert gleicher Abfall von IgG und IgA bei einer wesentlich stärkeren Reduzierung der IgM-Konzentrationen. Letztere werden auch im weiteren Verlauf durchweg kleiner und erholen sich erst gegen Ende der Beobachtungsdauer, während die IgA- und IgG-Spiegel nach Abschluß der Therapiephase sofort wieder ansteigen. Die Erholung des IgG geht der des IgA dabei um 1 - 1 1/2 Jahre voraus; anschließend setzt sich die aufsteigende Tendenz beim IgA fort, während das IgG, das insgesamt die geringsten Schwankungen aufweist, wieder unter die Bezugsgröße zurückfällt.

4. Versuch der prospektiven Remissionsbeurteilung

24 meist serologische und hämatologische Parameter wurden während jedes einzelnen Zyklus der DeVITA-Therapie bestimmt. Dabei dienten Kreatinin, GOT und GPT nur der Beurteilung von Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 1.7.2.).

4.1. Alkalische Phosphatase

Bei der alkalischen Phosphatase liegen die Meßwerte der Versager deutlich höher als die der anderen Gruppen, zudem auch immer über der oberen Normgrenze. Bei allen Teilkollektiven (Vollremission, Teilremission, Versager) findet sich zunächst ein Rückgang bis auf 75 - 90 % des Ausgangswertes; nach vier Zyklen pendeln sie sich in dessen Bereich oder darüber ein. Ein Diskriminationseffekt kommt dem Enzym bei dieser gleichartigen Veränderung nicht zu.

4.2. Körpergewicht

Das Körpergewicht der Patienten war nur ganz geringen Schwankungen unterworfen. Zu Beginn der Therapie bemerkt man ein leichtes Absinken, später einen Anstieg über das ursprüngliche Gewicht hinaus. Die einzelnen Gruppen sind in gleicher Weise betroffen.

4.3. Hämatologische Parameter

Die hämatologischen Parameter Leukozyten mit Differentialblutbild, Erythrozyten, Hämoglobin und Thrombozyten sind unter dem Teilaspekt der Nebenwirkungen schon im ersten Abschnitt betrachtet worden (s. 1.7.2.1.).

4.3.1. Leukozyten und Differentialblutbild

Die Leukozyten fielen von einem durchschnittlichen Ausgangswert von $9666/\text{mm}^3$ auf den Tiefstwert von $6587/\text{mm}^3$ zu Beginn des Zyklus V und lagen nach Therapie bei $7362/\text{mm}^3$. Sämtliche Teilgruppen zeigen einen Anstieg nach Zyklus III, im Zyklus III oder V die tiefsten Werte und bereits vor dem Zyklus VI den Beginn einer Erholungsphase. Versager hatten höhere Ausgangswerte als Patienten mit Teilremission, diese wiederum höhere als solche mit späterer Vollremission. Die Verminderungen waren bei den Versagern stärker (Abb. 9).

Bei den Granulozyten spiegelt sich die bei den Gesamtleukozyten aufgezeigte Entwicklung exakt wieder.

Die Ausgangswerte der Lymphozyten sind nur geringgradig verschieden: Vollremission $1493/\text{mm}^3$, Teilremission $1341/\text{mm}^3$, Versager $1420/\text{mm}^3$, Gesamtkollektiv $1408/\text{mm}^3$.

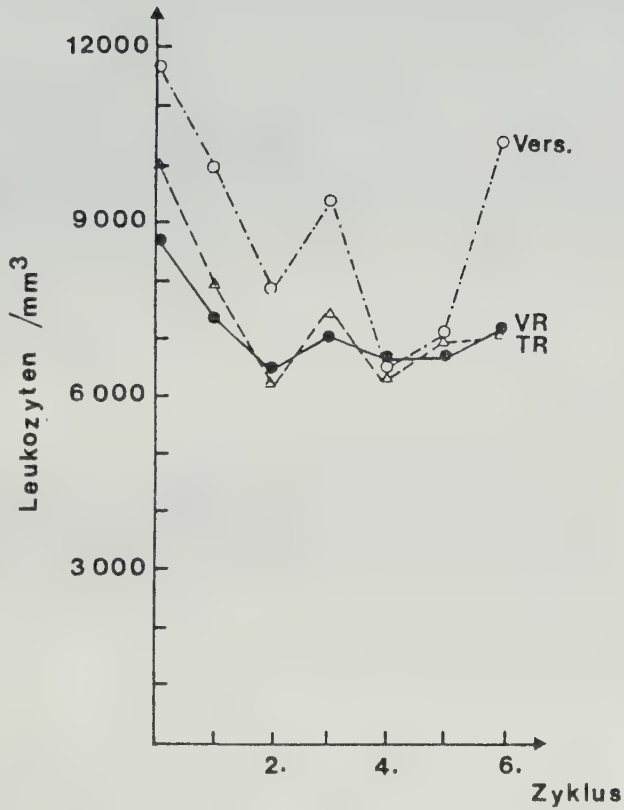


Abb. 9: Leukozytenzahl vor und während der DeVITA-Therapie (VR = Vollremission, TR = Teilremission, Vers. = Versager).

Die Versager zeigen einen etwas stärkeren Abfall als erfolgreich therapierte Patienten, doch sind die Schwankungen bei ersteren und bei Teilremission so stark, daß der Lymphozytenwert als Beurteilungskriterium für die spätere Remission wegfällt. Außerdem wird er durch die Cortison-Medikation in allen Zyklen beeinflusst.

Die Monozytenzahlen weisen ebenfalls große Schwankungen auf, wobei insgesamt eine Monozytose zu verzeichnen ist. Der Höchstwert für das Gesamtkollektiv beträgt $1144/\text{mm}^3$ (nach Therapieende), der Tiefstwert $926/\text{mm}^3$ (vor Therapiebeginn). Die einzige konstante Tendenz ist ein stetiger geringer Anstieg bei den Patienten mit Vollremission.

Die Eosinophilen sind vor Therapie bei den Versagern stark erhöht; sie fallen bei allen Gruppen sofort auf Mittelwerte von $100/\text{mm}^3$ ab und steigen erst nach Absetzen der Medikation wieder an. Die einzelnen Gruppen unterscheiden sich diesbezüglich nicht.

4.3.2. Rotes Blutbild

Erythrozytenzahl und Hämoglobin-Konzentration zeigen bei Vollremission und Teilremission eine kontinuierliche Verminderung, bei den Versagern bleiben sie trotz größerer Schwankungen letztlich konstant (Abb. 10). Die Ausgangswerte der Patienten mit Vollremission ($4,64 \text{ Mill.}/\text{mm}^3$ bzw. $13,4 \text{ g\%}$) liegen für beide Parameter über denen für Teilremission ($4,3 \text{ Mill.}/\text{mm}^3$ bzw. $12,6 \text{ g\%}$), diese sind wiederum deutlich höher als bei den Versagern ($3,92 \text{ Mill.}/\text{mm}^3$ bzw. $11,6 \text{ g\%}$).

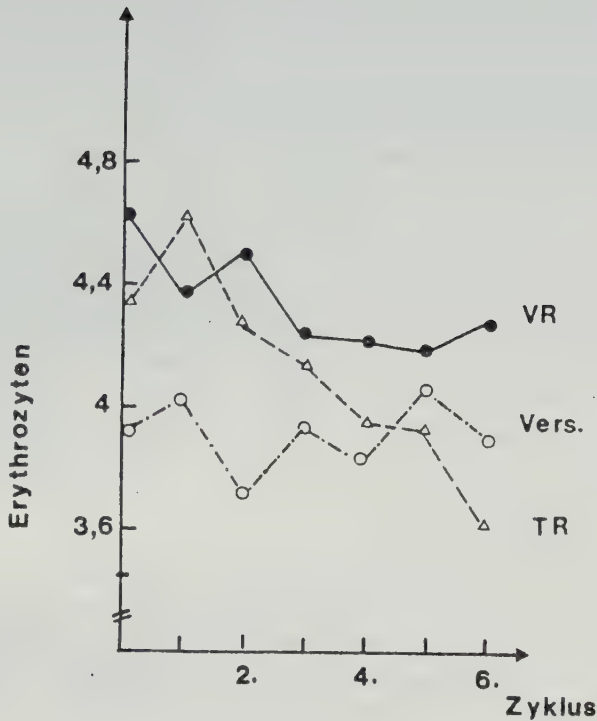


Abb. 10: Erythrozytenzahlen vor und während der DeVITA-Therapie (VR = Vollremission, TR = Teilremission, Vers. = Versager).

4.3.3. Thrombozyten

Die Thrombozytenzahlen fallen nach dem ersten Zyklus bei allen Gruppen abrupt ab, was neben der Therapie Folge des Abbaus des freigesetzten lienalen Thrombozytenpools ist. Obwohl die Werte bei Vollremission dann weitgehend konstant bleiben, während die der Teilremission

und der Versager weiter absinken, eignen sich die Blutplättchen nicht zur prospektiven Remissionsbeurteilung (Abb. 11).

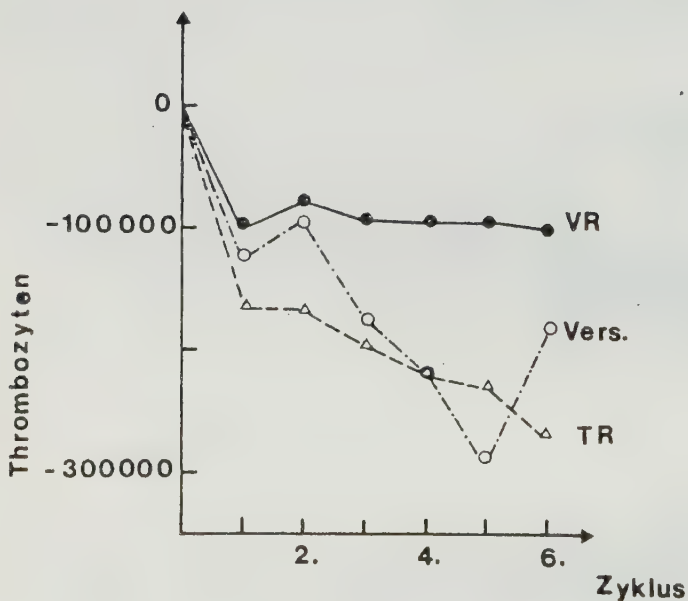


Abb. 11: Differenzbetrag der Thrombozytenzahl während der DeVITA-Therapie im Vergleich zum Ausgangswert vor Therapie (VR = Vollremission, TR = Teilremission, Vers. = Versager).

4.4. Elektrophoretisch abgrenzbare Eiweißfraktionen

Das Gesamteiweiß, bei allen Teilkollektiven im Normbereich um 7 g% liegend, zeigt im Verlauf der Therapie eine stetige Verminderung, wobei die vom höchsten Vorwert (7,3 g%) ausgehenden Patienten mit Vollremission relativ am stärksten und die Versager mit dem niedrigsten Ausgangswert (6,8 g%) relativ am wenigsten betroffen sind. Bei den Albuminen findet sich ein leichter Anstieg in allen Gruppen, wobei die Absolutwerte der Versager leicht subnormal sind und die für Vollremission deutlich am höchsten liegen. Bei α_1 - und α_2 -Globulinen haben die Versager die größten Konzentrationen, die auch konstant über der oberen Normgrenze liegen. Zudem steigen die Kurven für diese Eiweißfraktionen gegen Ende der Therapie bei schlechtem Behandlungserfolg deutlich an, während sie bei Erreichen einer Vollremission gleichmäßig bleiben oder absinken. Addition von α_1 - und α_2 -verdeutlicht diese Tendenzen. Bei den β -Globulinen finden sich Schwankungen im Normbereich; auffällig ist einzig der Anstieg für die Versagergruppe, der mit dem Zyklus IV beginnt. Hier spielt sicher das teilweise in dieser Fraktion wandernde Fibrinogen (s.u.) die entscheidende Rolle. Die γ -Globuline fallen während der gesamten Therapiedauer ab und zeigen sofort nach dem Absetzen einen Wiederanstieg. Teilremission und Vollremission verhalten sich dabei nicht unterschiedlich, Versager liegen in ihren Werten absolut wie relativ etwas über diesen beiden Gruppen. Für die prospektive Remissionsbeurteilung eignen sich einzelne Eiweißfraktionen und definierte Proteine besser als die elektrophoretisch abgrenzbaren Kompartimente.

4.5. Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit (BSG)

Bereits die Applikation des ersten DeVITA-Zyklus bewirkt in allen Gruppen ein Absinken der BSG, das bei Teilremission am stärksten ausgeprägt ist. Während aber die Sedimentationsrate für Vollremission kontinuierlich geringer wird, findet sich in den anderen Gruppen später ein Wiederanstieg. Ein Vergleich der Senkungsgeschwindigkeiten vor Therapiebeginn und nach Zyklus II zeigt signifikant weniger ($p < 0,05$) günstige Reaktionen bei späterer Teilremission oder Versagen als bei Vollremission (Tab. 9).

Tab. 9: Häufigkeitsverteilung des Verhaltens der BSG nach dem DeVITA-Zyklus II.

	Indexgruppe	
	1+2	3+4
Vollremission	22	23
Versager	2	12

4.6. Fibrinogen

Auch der Fibrinogenspiegel wird nach Zyklus I deutlich niedriger, um bei Versagern sofort und bei Teilremission nach Zyklus III wieder anzusteigen. Die Werte der Versager liegen durchweg hoch über der Norm (560 - 983 mg%), die der Teilremission und Vollremission sind nur geringgradig erhöht (407 - 530 mg%). Patienten mit mäßigen oder schlechten Therapieergebnissen haben sowohl nach dem zwei-

ten ($p < 0,05$) als auch nach dem dritten DeVITA-Zyklus ($p < 0,01$) signifikant seltener günstige Verschiebungen der Fibrinogenkonzentration im Verhältnis zur Phase vor Therapiebeginn (Tab. 10). Vergleicht man nur spätere Vollremission mit Versagern, fällt das Resultat zu beiden Zeitpunkten signifikant zum Niveau $p < 0,01$ aus: Es findet sich kein einziger Versager mit normalem oder stark abgefallenem Fibrinogenwert.

Tab. 10: Häufigkeitsverhalten der Verteilung des Serum-Fibrinogenspiegels nach den DeVITA-Zyklen II bzw. III.

	nach DeVITA- Zyklus II		nach DeVITA- Zyklus III	
	Indexgruppe 1+2	3+4	Indexgruppe 1+2	3+4
Vollremission	20	10	18	10
Versager	0	7	0	7

Insgesamt verlaufen die Kurven für BSG, α_2 -Globuline und Fibrinogen, also die häufig beschriebenen Aktivitätsparameter der Lymphogranulomatose gleichartig.

4.7. Immunglobuline

Die mittleren Konzentrationen der Serum-Immunglobuline liegen zwar mit wenigen geringfügigen Ausnahmen innerhalb der Mainzer Normbereiche, weisen aber bei den verschiedenen Erfolgsgruppen stark unterschiedliche Tendenzen auf. Kaum Differenzen finden sich beim IgG, das stets zunächst stark, später nur noch leicht abfällt und nach dem fünften

Zyklus bzw. dem Therapieende wieder ansteigt. Die IgA-Werte der Vollremission liegen über denen der anderen Teilkollektive und sinken weniger stark ab. Bei IgM weisen die Versager zunächst die bei weitem höchsten und über der oberen Normgrenze liegenden Konzentrationen auf (221 mg%), sinken aber innerhalb von zwei Zyklen auf subnormale Werte (44 - 54 mg%). Die Vollremission-Gruppe zeigt nur ziemlich geringe Schwankungen (Ausgangswert 120 mg%, Tiefstwert nach Zyklus III 80 mg%). Die graphische Darstellung dieser Ergebnisse findet sich in der Abb. 12. Die Konzentrationsverminderungen des IgM gegenüber dem Wert vor Therapie sind nach Zyklus II bei der Vollremission signifikant ($p < 0,05$) seltener im als ungünstig definierten Bereich als bei den Versagern.

Zur prospektiven Remissionsbeurteilung erscheinen demnach das Fibrinogen, die BSG, die α -Globuline und das IgM - und zwar jeweils im Vergleich der Werte vor Behandlungsbeginn mit denen nach DeVITA-Zyklus II - bedingt geeignet.

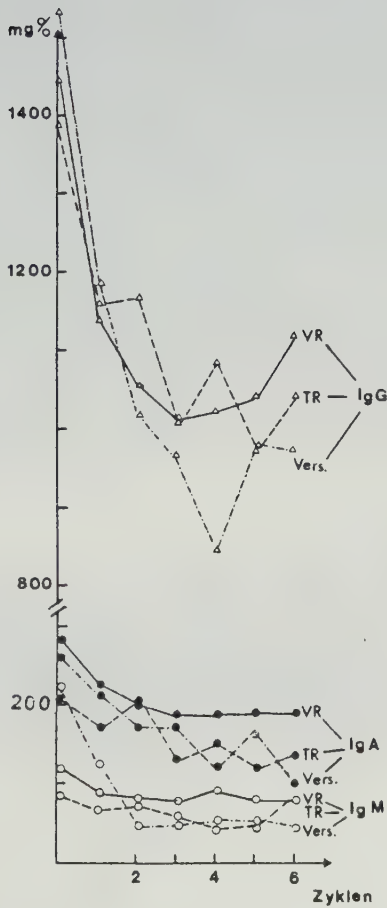


Abb. 12: Verlauf der Immunglobuline vor und während der DeVITA-Therapie (VR = Vollremission, TR = Teilremission, Vers. = Versager).

V. DISKUSSION

1. Grundlagen, Formen und Ergebnisse heutiger Therapie

Seit etwas mehr als einem Jahrzehnt sind Ärzte aller Fachrichtungen bestrebt, die histopathologische und klinische Einteilung, die Diagnostik und Therapie des Morbus Hodgkin nach sinnvollen und allgemein gültigen Regeln zu gestalten. Die entscheidenden Anstöße gingen dabei von den Symposien von Paris^{*} und Rye^{**} aus; spätere Tagungen in Ann Arbor^{***} und Stanford^{****} sowie das Carl-Moore-Symposium^{*****} dienten dem Erfahrungsaustausch über die damals getroffenen Festlegungen und führten unter dem Licht neuer Erkenntnisse auch zu einer Reihe von Korrekturen.

1.1. Stand und gesicherte Resultate der verwendeten Einteilungen

Die h i s t o l o g i s c h e K l a s s i f i k a -
t i o n nach dem modifizierten LUKES-BUTLER-Schema
(169, 214) ist heute weitgehend anerkannt und liegt den
meisten Arbeiten zugrunde. Ihre Anwendung hat vor allem
gezeigt, daß

- a) die feingewebliche Struktur mit der Prognose eng korreliert ist (13,33,204,275)
- b) es konstante Unterschiede in der Verteilung der Typen auf Geschlechter und Befallsregionen gibt (Noduläre Sklerose überwiegt bei Frauen (13,91,159,238) und bei vorwiegend mediastinaler Lokalisation (69,91,128, 238,271)
- c) prognostisch ungünstigere Typen in höheren Altersstufen gehäuft vorkommen (13,159,171,122) und
- d) geographische Verschiedenheiten im Verteilungsmuster bestehen (22,38).

* in Nouv. Rev. Franc. Hématol. 6, 1966, S. 7 - 176.

** in Cancer Res. 26, 1966, S. 1045-1312.

*** in Cancer Res. 31, 1971, S. 1710-1870.

Die wesentlichen Probleme bleiben unterschiedliche Auffassungen bei der Zuordnung zu einem bestimmten Typ, die sich aus grundsätzlichen Erwägungen (zelluläre Phase der NS (68,169,268) vorwiegend bei amerikanischen Autoren) und mangelnder Erfahrung sowie fehlenden Vergleichsmöglichkeiten für viele Pathologen ergeben (Zusammenfassung bei 269; 69, 22).

Ebenso anerkannt ist die **klinische Stadieneinteilung** nach der Ann-Arbor-Klassifikation (36), wenn auch eine Reihe französischer Autoren neben den Zeichen der Allgemeinsymptome "A" und "B" zusätzlich die Einführung der Indizes "a" und "b" für Normalität bzw. pathologisches Verhalten sogenannter biologischer Zeichen wie BSG, Fe-Serumspiegel, α_2 -Globuline, Fibrinogenspiegel und Leukozytose propagiert (271,130). In gewissem Ausmaß kontrovers sind allerdings die Wege zur Erlangung ausreichender Information für die adäquate Stadieneinteilung, wobei es um die Beurteilung von Veränderungen an Milz, Leber, mesenterialen und retroperitonealen Lymphknoten und damit den routinemäßigen Einsatz der explorativen Laparotomie mit Splenektomie, Leberkeilexcision, Leberpunktion und multiplen Lymphknotenbiopsien geht.

In der Diskussion befindet sich auch die Definition der stadiengerechten Behandlung, wobei folgende Fragen im Vordergrund stehen:

- a) welche Therapieform (Bestrahlung und/oder Polychemotherapie) soll in welchem Stadium eingesetzt werden;
- b) wann sind Kombinationen beider Mittel sinnvoll, und wie ist dabei die Reihenfolge der Anwendung;
- c) gibt es innerhalb der gängigen Stadieneinteilung Gruppen mit höherem bzw. niedrigerem Risiko, die entsprechend aggressiver bzw. zurückhaltender behandelt werden sollen (141);

**** in NCI Monograph 36, 1973

***** in Arch. Intern. Med. 131, 1973, S. 331-459

d) bringt eine Remissionserhaltungstherapie entscheidende Vorteile?

1.2. Vergleich der Zusammensetzung des Mainzer Kollektivs mit anderen

Die ein Kollektiv kennzeichnenden Daten Geschlecht, Histologie, klinisches Stadium, A- oder B-Symptomatik und Alter sind für die Mainzer Morbus Hodgkin-Gruppe im Vergleich mit denen einiger anderer Zentren in Tab. 11 zusammengefaßt. Dabei fällt die bei uns fast ausgeglichene Geschlechtsverteilung ins Auge, während ansonsten die Männer meist stärker überwiegen (Zusammenfassung bei 33; 159). Die Zuordnung zu den vier histologischen Typen entspricht weitgehend dem von LENNERT und MOHRI (159) angegebenen und nach dem Einzugsbereich des Kieler LK-Registers für Deutschland wohl repräsentativen Muster:

	LP	NS	MC	LD
	%	%	%	%
Mainz	14,1	27,4	54,7	3,8
LENNERT ^{*)}	14,9	33,8	41,1	10,2

*) Bei LENNERT wurden die von ihm selbst angegebenen Umverteilungen bei Anwendung der LUKES-BUTLER-Klassifikation verwendet.

Auch das Durchschnittsalter und die Altersverteilung sind anderen Kollektiven gut vergleichbar. Daß sich dabei die als typisch beschriebene zweigipfelige Kurve (159, 171) im vorliegenden Kollektiv nicht finden läßt, hängt insofern mit den Auswahlkriterien für die Splenektomie zusammen, als Patienten über 60 Jahre nur ausnahmsweise operiert werden.

Tab. 11.

Autor	Koll.- Größe	Gesch.		Histologie				Stadium				A	B	<30	30- 49		Alter >50	$\bar{X}$	Grenz- werte
		♂	♀	LP	NS	MC	LD	I	II	III	IV								
BAUTERS (9)	188	63	37					8	21	59	12	36	64					34	
FREI III (87)	178	71	29							22	78	19	81					(35)	
HUGULEY (126)	108	73	27	4	54	34	8			47	53	15	85			72	28		
JACQUILLAT (130)	204	67	33	14	24	52	10	1	18	53	28	33	67	45	39	16		(39)	
KONICZEK (vorl. Arbeit)	119	53	47	14	27	55	4	8	33	45	14	35	65	46	34	20		34	3-68
LARIA (155)	60	62	38	8	43	32	17		8	25	67	10	90					35	13-64
LUCE (167)	164	70	30							23	77	19	81					(35)	
MOORE (188)	81	62	38		75	25			2	9	89	28	72					31	9-66
MORGENFELD (189)	138	61	39	11	32	45	12		1	44	54	9	91					38	5-74
MUSSHOFF (191)	175			20	34	30	16	8	42	45	5	70	30	43				(37)	
O'CONNELL (196)	99	43	57	5	77	14	4	55		45		82	18	70	24	6		(26)	
PATCHEFSKY (204)	235	55	45	11	36	42	11	14	32	31	23	56	44	44	28	28		38	
ROSENBERG (226)	113	61	39	4	75	19	2	4	34	63		44	56					(30)	7-65
ROYSTER (233)	91	68	32	9	54	33	4	23	43	34		68	32					(26)	7-65
SAY (238)	163	61	39	32	21	25	22	28	23	18	31							44	4-81

Die Angaben in den Spalten Geschlecht, Histologie, Stadium und Altersgruppen sind Prozentzahlen, die sich entweder auf die gesamte Kollektivgröße oder deren jeweils klassifizierten Anteil beziehen. (35): nachträglich näherungsweise aus den Angaben des Autors berechnetes Durchschnittsalter.

Auf Vergleiche der Stadieneinteilung und der Häufigkeit von Allgemeinsymptomen soll hier verzichtet werden, weil diese Faktoren ja meist die Zusammensetzung von Patientengruppen für ausgewählte Therapiepläne bestimmen und dementsprechend je nach Aufgabenstellung der Arbeiten stark variieren. Interessant scheint in diesem Zusammenhang allerdings, daß in einigen wenigen Studien (87, 167, 188) der Anteil von IVA-Patienten 13 - 26 % beträgt, während dieses Stadium im Mainzer Patientengut und bei vielen anderen Autoren (9, 155, 189, 191, 193) überhaupt nicht oder nur sehr selten vorkommt. Hier müssen unterschiedliche Beurteilungskriterien vermutet werden.

1.3. Heutige Therapieformen

Eine Vielzahl von Untersuchern hat nachgewiesen, wie sich der therapeutische Fortschritt zunächst im radiologischen, später auch im medikamentösen Sektor auf Remissionsinduktionsraten und Überlebenszeiten großer Morbus Hodgkin-Kollektive ausgewirkt hat (1, 4, 38, 63, 96, 109, 176, 190, 207, 257). Dabei lassen sich deutliche Verbesserungen jeweils nach Einführung neuer radiologischer Techniken und Zytostatika, aber auch anderer Behandlungskonzeptionen feststellen. Auf Einzelheiten ist bereits in der Einleitung dieser Arbeit hingewiesen.

Der heutige Stand der Therapie wird von der Einsicht BURCHENALS (31) bestimmt, daß "Radio- und Chemotherapie nicht Konkurrenten, sondern Partner sind". Die generelle Überlegenheit ihrer kombinierten Anwendung wurde in einer großen Zahl von Studien aufgezeigt (Zusammenfassung bei 276; 21, 71, 122, 141, 153, 175, 187, 226, 252, 270, 280, 288). Obwohl fast alle Untersucher die überraschend gute Verträglichkeit dieser eingreifenden Behandlung betonen, müssen doch die Warnungen ROSENBERGs (226) beachtet werden, der ihr Gesamtrisiko so hoch ansetzt, daß nur

ausgewählte Gruppen auf diese Weise therapiert werden sollen. Derselbe Autor und auch MITROU et al. (184) weisen zudem auf das erhöhte Risiko für Zweittumoren nach Kombination von Radio- und Chemotherapie hin und schneiden damit einen Fragenkomplex an, auf den erst in einigen Jahren bis Jahrzehnten gesicherte Antworten zu erwarten sind. Auf jeden Fall muß verhindert werden, daß die Spätfolgen eines primär erfolgreichen Vorgehens dessen Überlegenheit gegenüber "milderem" Schemata wieder aufheben.

Dies gilt auch für die Erhaltungstherapie nach erreichter Vollremission. Ob die Weiterbehandlung die Rezidivrate senken und die Vollremissionsdauer verlängern kann, ist trotz überwiegend positiver vorläufiger Ergebnisse (88, 130, 167, 280) noch nicht als gesichert anzusehen (153, 178) und bedarf weiterer Untersuchungen (55).

1.4. Behandlungsergebnisse: Remissionsraten und Überlebenszeit

1.4.1. Gesamtresultate im Überblick

Zahlenmäßige Vergleiche der Resultate bei der Behandlung des Morbus Hodgkin sind wenig aussagekräftig, da die meisten Kollektive hinsichtlich prognostisch relevanter Faktoren wie Vorbehandlung, Alter, Stadium und Histologie erheblich differieren bzw. exakte Angaben darüber sogar fehlen. Zudem werden die Definitionen für Vollremission (völliges Verschwinden aller Krankheitszeichen), Teilremission (Rückgang der Krankheitserscheinungen um 50 - 99 %) und Versager (Rückgang um weniger als 50 %, Stillstand oder Progression) zwar weitgehend einheitlich gebraucht; es fehlt aber an genauen Aussagen, welche Kriterien dabei bewertet werden.

Selbst wenn Angaben über Histologie und Stadium vorhanden sind, ist Vorsicht bei der Interpretation am Platze, weil einmal

selbst unter erfahrenen Pathologen die Übereinstimmung begrenzt ist (269) und zum anderen die Stadienzuordnung unterschiedlich gehandhabt wird: TUBIANA (278) stellt eine erhebliche Konfusion beim Gebrauch des Clinical- und Pathological-Staging-Systems fest.

Die Zahlenangaben in der folgenden Tabelle 12 seien unter diesen Prämissen kritisch betrachtet.

Tab. 12: Häufigkeit der Vollremissionen durch kombinierte Chemotherapie nach DeVITA.

Autoren	Klin. Stadium	VR-Rate (%)
Brit. Nat. Lymphoma Invest. (24)	IIIA	74
Brit. Nat. Lymphoma Invest. (221)	IV	80
DeVITA et al. (59) CANELLOS et al. (34)	IIIA - IV	81
FISCHER, M. et al. (84)	II - IV	43
HAMILTON-FAIRLEY (111)	III - IV	51
Huguley et al. (126)	III - IV	47,5
LAURIA et al. (155)	III - IV	53
LENHARD (158)	II - IV	38
LOWENBRAUN et al. (165)	III - IV	70
LUCE et al. (167)	III - IV	65
MOORE et al. (188)	IIB - IV	74
MORGENFELD et al. (189)	IIB - IV	66
YOUNG et al. (294)	III - IV	66

Obgleich aufgrund der Vielzahl sicher oder möglicherweise relevanter Faktoren bei statistisch gesehen doch ziemlich geringen Fallzahlen erhebliche biomathematische Probleme auftreten (26)*), lassen sich Trends erkennen, was prognostische Unterschiede zwischen bestimmten Gruppen anbelangt, die in e i n e r Variablen übereinstimmen.

Neuere Studien, die durchweg auf stadiengerechter intensiver Behandlung mit Bestrahlung großer Felder und/oder Polychemotherapie basieren, weisen fast ausnahmslos auf 5-Jahres-Überlebensraten von über 50 % hin (1,9,34,62,94,143,153,191, 205,288), für die frühen Stadien I und II sogar von über 80 % (130,135,143) bis 100 % (75,191). Dies bedeutet eine Vervielfachung des Anteils von Langzeitüberlebenden (139,207, 255) und einen Beweis für die Wirksamkeit der Therapie.

Man geht aber heute nicht nur von einer Lebensverlängerung als dem Erfolg palliativer Maßnahmen aus, sondern behandelt die Lymphogranulomatose in kurativer Absicht. Näherungsaussagen über Heilungen lassen sich durch Zahl und Dauer von Vollremissionen machen, wobei dem Zeitfaktor höhere Wertigkeit zukommt (27). Patienten, bei denen keine Vollremission erreicht werden konnte, haben verständlicherweise eine deutlich kürzere Überlebenszeit (89,279). Die Vollremissionsraten der MOPP- bzw. COPP-Therapie liegen zwischen 38 und 81 % (Tab. 12).

*) Beispielsweise führt die Beachtung von drei Altersgruppen, vier Stadien, A- und B-Symptomatik, Geschlecht, Histologie und drei Vorbehandlungsgruppen bereits zu 576 (!) nun erst wirklich weitgehend homogenen Teilkollektiven!

Eine Reihe anderer Schemata bringt vergleichbare Ergebnisse (Zusammenfassung bei 104). GOLDMAN und DAWSON (103) sowie die Arbeitsgruppe von BONADONNA (19,54) referieren Kombinationen (CVB, MABOP), die auch in vielen COPP-resistenten Fällen erfolgreich sind. Die Verbindung von Chemo- und Radiotherapie scheint die Vollremissions-Raten noch zu erhöhen (55,211).

Den besten Ausdruck der Remissionsdauer stellt heute, da die Beobachtungszeiten für statistisch unanfechtbare Definitionen der Heilung (129) noch sehr kurz sind, die Vollremissions-Erhaltungsquote fünf Jahre nach Therapieende dar (Tab. 13). Die hier aufscheinenden erheblichen Unterschiede dürften nicht nur auf verschiedene Verteilung prognostisch relevanter Faktoren, sondern auch auf die Strenge der Definition einer Vollremission zurückzuführen sein.

Die in Mainz erzielten Ergebnisse passen sich dem dargestellten Bild ein: eine 5-Jahres-Überlebensrate von 67,7 %, 57,3 % Vollremissionen und eine Vollremissions-Erhaltungsquote von 81,6 % nach fünf Jahren. Ähnlich wie bei LUCE et al. (167) und LAURIA et al. (155) ist die Mainzer Remissionserhaltungsquote bei relativ niedriger Anzahl von Vollremissionen hoch, während umgekehrt in manchen Studien, die zunächst ein sehr gutes Ansprechen auf die Therapie schildern (62,178), nach fünf Jahren nur noch ein geringerer Prozentsatz von Patienten in Remission ist.

Tab. 13: Häufigkeit des Anhaltens der Vollremission zwei bzw. fünf Jahre nach Beendigung der jeweiligen Therapie.

Autoren	Therapieform	Stadium	anhaltende VR nach	
			2 Jahren	5 Jahre
CANELLOS et al. (34)	MOPP	III-IV	59 %	41 %
DeVITA et al. (59)				
FAZEKAS et al. (75)	Radiatio	I-II		97 %
KAPLAN und ROSENBERG (141)	verschiedene Protokolle	I-IV	67 %	51,5 %
KONICZEK (vorl. Arbeit)	Radiatio + DeVITA-Schema	I-IV	87 %	81,6 %
LAGARDE et al. (153)	Radiatio + Chemotherapie	I-II		71 %
MOORE et al. (188)	Radiatio + Chemotherapie	I-III	94 %	
McELWAIN et al. (178)	MVPP	II-IV	63 %	
MUSSHOFF und SLANINA (191)	versch. Formen von Rad. u./o. Chemotherapie	I-IV		40 %
TUBIANA et al. (279)	Radiatio + Vinblastin	I-III	73 %	55 %

1.4.2. Therapieergebnisse und Stadium

Die Stadieneinteilung von Ann Arbor und die LUKES-BUTLER-Klassifikation der Histologie wurden nicht zuletzt in der vorliegenden Form geschaffen, um bessere Korrelationen zwischen bestimmten Ausbreitungsgraden bzw. Erscheinungsformen der Lymphogranulomatose und der Prognose zu erhalten (33,206). Erwartungsgemäß bestätigen die meisten in der Literatur aufgeführten Ergebnisse die Implikationen solcher teilweise retrospektiver Ansätze. Fortgeschrittene Stadien haben eine geringere Vollremissions-Rate als weniger weit progredierte (126,155,167,175,178,189) und zudem geringere Überlebensquoten (143,175,190,205,257,279). In Einzelfällen kommen geringfügige, meist wohl durch kleine Fallzahlen erklärbare Abweichungen vor (87,130). Während zum Beispiel KAPLAN (143), MORGENFELD et al. (189) und MARKS (175) deutlich günstigere Prognosen für Patienten ohne (A) als für solche mit Allgemeinsymptomen (B) aufzeigen, finden LUCE et al. (167) für das Stadium III und JACQUILLAT et al. (130) keine diesbezüglichen Unterschiede und HUGULEY et al. (126) gar ein umgekehrtes Verhältnis. In einer Studie MUSSHOFfs und SLANINAs (191) stellen sich die Aussichten der A-Gruppe im Stadium III weit günstiger, im Stadium II dagegen etwas schlechter als die der B-Gruppe dar.

1.4.3. Therapieergebnisse und Histologie

BUTLER hat in einer Zusammenfassung auf die prognostische Wertigkeit des histologischen Typs hingewiesen und fand in der Reihenfolge LP-NS-MC-LD sich verschlechternde Überlebenschancen (33). MUSSHOFF und SLANINA (191), KAPLAN (143), TUBIANA et al. (279), v.d. WERF-MESSING (288), McELWAIN et al. (178) u.a. bestätigen anhand großer Kollekt-

tive diese Tendenz, die noch deutlicher ausgeprägt erscheint, wenn man LP + NS mit MC + LD vergleicht. Während aber die Angaben über den nodulär-sklerosierenden Typ relativ konstant sind, gehen Verschlechterungen der Prognose für LP meist mit Verbesserungen für MC und/oder LD einher und sind wohl primär in unterschiedlichen Auffassungen der Pathologen begründet. Einige neuere Ergebnisse lassen aber nicht ausgeschlossen erscheinen, daß bei Anwendung intensiver Behandlungsmethoden sowohl Zahl als auch Dauer der Vollremissionen nicht mehr so stark vom histologischen Typ abhängen (126,130,155,188).

1.4.4. Therapieergebnisse und Geschlecht

TUBIANA et al. fanden eine signifikante Beziehung zwischen weiblichem Geschlecht und Überlebenszeit (279), und auch bei FULLER (91), FREI et al. (87), KAPLAN (143) u.a. liegen die Überlebenszeitkurven für die Frauen leicht, aber konstant über denen der Männer. Für diesen Effekt scheint meist der hohe Anteil des nodulär-sklerosierenden Typs bei Frauen mit ursächlich zu sein. MOORE et al. (188) und DeVITA et al. (59) stellten keine Geschlechtsdifferenzen hinsichtlich Remissionsinduktion und -erhaltung fest, bei HUGULEY et al. (126) war die Vollremissions-Rate der Männer fast doppelt so hoch wie die der Frauen.

1.4.5. Therapieergebnisse und Lebensalter

Jeder Kliniker weiß, daß die Progredienz einer bestimmten Tumorerkrankung bei älteren Patienten meist viel geringer ist als bei Jüngeren. Beim Morbus Hodgkin sind die Verhältnisse genau umgekehrt: mit steigendem Lebensalter verschlechtert sich die Prognose signifikant (61,87,91,109,122, 126, 130,143, 167,188,191,193,205, 275), was besonders

deutlich bei einer Grenzziehung mit dem 50. Lebensjahr zutage tritt. Zwischen jüngeren Gruppen sind die Unterschiede manchmal weniger ausgeprägt. Auch hier spielen übrigens Beziehungen zur Histologie eine Rolle, da die prognostisch ungünstigeren Typen im höheren Lebensalter relativ gehäuft sind (159,275).

1.4.6. Wertung der Mainzer Ergebnisse

Die Mainzer Ergebnisse gehen mit den geschilderten Grundtendenzen völlig konform: die Überlebenskurve der Frauen liegt etwas über der der Männer, hinsichtlich der Histologie (s. Abb. 3) verschlechtert sich die Prognose in der Reihenfolge NS-LP-MC-LD, die Stadien I und II haben wesentlich höhere Überlebensraten als III und IV, ebenso asymptotische Patienten gegenüber Kranken der Gruppe B, und schließlich sind die Resultate bei den unter 30-jährigen deutlich besser als bei älteren Patienten.

1.4.7. Wie "komplett" muß die Therapie sein?

Eines der überraschendsten Ergebnisse dieser Untersuchung war, daß sich bei Remissionsinduktion und -erhaltung keine Unterschiede zwischen adäquat und nicht stadiengerecht Behandelten fanden. HOOGSTRATEN et al. berichten über einen ähnlichen Effekt bei Erkrankten unter 30 Jahren, unter den Älteren aber haben die inadäquat therapierten deutlich schlechtere Resultate (122). Ebenfalls in Übereinstimmung mit der genannten Studie war in Mainz der höchste Anteil therapiebedingter Todesfälle in der Gruppe mit dem aggressivsten Vorgehen zu beklagen. Die Vergleichbarkeit dieser Teilkollektive leidet hier allerdings unter einer gewissen Inhomogenität, vor allem dem hohen Anteil von Stadium IVB-

Patienten in der Therapiegruppe I. Andererseits ist es aber auch denkbar, daß eine Reihe von Kranken mit sogenannten "low-risk-Manifestationen" (1,257) zwar der nicht ausreichend therapierten Gruppe zugeordnet sind, aber dennoch für ihre spezielle Situation ausreichende Dosen von Strahlen und/oder Zytostatika erhalten haben.

Soweit Angaben über die tatsächlich verabreichte Zytostatikadosis gemacht werden, sind die Unterschiede gering (Tab. 14). Nur ROSENBERG (226) mußte die geplante MOPP-Dosis erheblich reduzieren, da er die Chemotherapie im Anschluß an eine Bestrahlung aller Lymphknoten-Stationen applizierte. McELWAIN et al. (178) zeigten, daß die Toleranz vorbehandelter Patienten gegenüber nicht Vorbehandelten nur wenig eingeschränkt ist, das Ansprechen aber geringer und die Rezidivrate höher ist. Dies ist verständlich, bedenkt man, daß Vorbehandelte ja ein selektiertes Krankengut darstellen, das per se schon mit einem höheren Risiko belastet ist (260).

1.5. Art und Bedeutung von Nebenwirkungen

Limitierender Faktor jeder antineoplastischen Therapie ist die Toxizität der angewandten Mittel. Das Spektrum der Nebenwirkungen ist breit vor allem dadurch, daß versucht wird, in Kombinationsschemata Zytostatika mit möglichst nicht überlappenden unerwünschten Effekten einzubauen, aber auch durch die immer häufigere Anwendung von zytotoxischen Medikamenten und Strahlen in enger zeitlicher Folge.

Nebenwirkungen können vom Zeitpunkt ihres Auftretens her eingeteilt werden in akute, in mit Latenz auftretende und in persistierende Folgeerscheinungen akuter Prozesse. Bei

Tab. 14: Applizierte Zytostatikadosis in % der Solldosis (insgesamt und in den einzelnen Zyklen)

Autor	Bemerkungen	Zyto- stati- ka	Gesamt	I	II	III	IV	V	VI
BONADONNA (19)	Nicht vorbehandelt oder vor- bestrahlt. Meist splenektomiert.	NH ₂ VCR PRO	89 88 89	100 100 100	90 92 90	87 81 87	89 93 89	90 88 90	73 73 73
KONICZEK (vorl. Arbeit)	Nicht vorbehandelt oder vor- bestrahlt oder vorher Mono- chemotherapie. Alle splenektomiert.	CYC VCR PRO	90,3 88,0 85,8	95,9 96,6 90,2	92,6 92,0 85,8	89,6 92,1 85,7	87,5 84,9 83,6	87,5 79,8 82,5	86,8 77,7 83,5
McELWAIN (178)	Teils nicht vorbehandelt, teils vorbestrahlt oder vorbestrahlt + Chemotherapie. Nicht splenektomiert.	NH ₂ (VLB) PRO	89,7 95,5	95,8 98,5	85,7 95,0	91,7 95,2	86,6 96,1	82,3 95,7	89,9 92,8
PROSNITZ (211)	Meist nicht vorbehandelt, übrige meist Radiatio, einige zusätzlich Zytostatika.	NH ₂ VCR PRO	92,8 75,0 77,0	98,0 75,0 81,0	98,0 75,0 81,0	98,0 75,0 81,0	85,0 75,0 71,0	85,0 75,0 71,0	
ROSENBERG (226)	Nicht vorbehandelt, außer TNI direkt vor der Chemo- therapie.	NH ₂ VCR PRO	71 59 48						

entsprechendem Schweregrad begrenzen erstere oft die Durchführbarkeit der Therapie und verhindern das Erreichen des angestrebten Behandlungserfolgs. Bei den beiden anderen Gruppen steht das Abwägen von Therapeut und Patient im Vordergrund, ob und inwieweit die Möglichkeit von Spätschäden eines bestimmten Ausmaßes das der Erkrankung innewohnende Risiko übersteigt. Das gilt vor allem für Kombinationen von Radio- und Chemotherapie in frühen Stadien, die Remissionserhaltungstherapie und die prophylaktische Bestrahlung krankheitsfreier Gebiete.

Eine Aufstellung wichtiger Nebenwirkungen zeigt Tab. 15; dabei werden die Häufigkeit, der Zeitpunkt des Auftretens und die Reversibilität mit einbezogen.

1.5.1. Nebenwirkungen von Bestrahlung und Zytostatika

Strahlen wie Zytostatika schädigen Knochenmark^{*)} (50,64, 132,148 und Gonaden (64,142,259,283), sie setzen die Infektionsresistenz zumindest im Behandlungszeitraum herab (64,117), was beim Herpes Zoster besonders offensichtlich ist (64,102,186,241), und sie können Zweittumoren induzieren (25,35,64,142,184,229,285).

Bei Frauen im geschlechtsfähigen Alter trat in 20 % eine bleibende sekundäre Amenorrhoe auf. Die Spermiogenese wurden nicht untersucht. Von den infektiösen Komplikationen war der Herpes Zoster die bei weitem häufigste, wobei einmal auf einen durch Generalisierung und Superinfektion lebensbedrohlichen Verlauf und zum anderen auf eine persistierende Zoster-Neuralgie hingewiesen werden soll. Zweittumoren traten zwar insgesamt sieben (evtl. acht) auf, aber nur einer (evtl. zwei) sind mit der vorhergehenden Therapie in Verbindung zu bringen; in allen anderen Fällen muß von einer metachronen Tumorentstehung ausgegangen werden.

*) Veränderungen des Blutbildes bleiben hier ausgespart; sie werden später in Zusammenhang mit den Einflüssen der Splenektomie abgehandelt.

Tab. 15: Nebenwirkungen der angewandten Therapieformen, zusammengestellt nach GLICKSMAN (101), KAPLAN (142), MAYR et al. (177) und eigenen Befunden.

Wirksames Agens	Nebenwirkung	Zeitp. d. Auftretens	Häufigkeit d. Auftret.	Reversibilität
⁶⁰ Co-Bestrahlung	Mediastinal- u. Pulmonalfibrose	2	+++/**	?
	Perikarditis	(1) 2	++/+	?
	Gefäßverschlüsse	3	+	2/-
	LHERMITTE-Syndr.	2	++	+
	Transv. Myelitis	3	+	-
	Strahlen-Hepat.	2	++/+	?
	Gastrointest. Störungen	1	+++	+
	Gastrointest. Stenosen usw.	2	+	?
	Strahlen-Nephr.	3	+	2/-
	Hautschäden	1	+++	+
	Wachstumsstörungen (Kinder)	3	+	-
	Hypothyreose	2-3	++	+/?
⁶⁰ Co-Bestrahlung und Zytostatika	Knochenmarksdepression	1 (2) (3)	+++	+/?/-
	Resistenzminderung	1-2	+++/**	+/?
	Herpes Zoster	1-2	+++	+/?
	Gonadenschäd.	2-3	+++	2/-
	Zweitumoren	3	+	-
Zytostatika (Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin)	Neuropathien	1	+++	+/?
	Alopezie	1	+++	+
	Blutungen	1	++	+
	gastrointest. Störungen	1	+++	+
	Leberschäden	1	++	+/?

1 = während der Therapie; 2 = mit bis zu 6 Mon. Latenz; 3 = mehr als 6 Monate Latenz.

+++ = über 20 % aller Patienten; ++ = unter 20 %, aber in fast allen Kollektiven beschrieben; + = nur vereinzelte Beschreibungen.

Tendenz zur Ausheilung: + = meist ohne Residuen, ? Residuen

1.5.2. Nebenwirkungen der Bestrahlung

Spezifische Folgen der Radiatio sind Pulmonal- und Mediastinalfibrosen, Perikarditis, transverse Myelitis und andere lokale Reaktionen auf punktuelle Überdosierung durch sich überschneidende Felder oder notwendiges Einbeziehen von strahlensensiblen Organgewebe. Meist weniger folgeschwer und auch zahlenmäßig oft von geringerer Bedeutung sind die sonstigen Strahlenschädigungen von Leber, Gastrointestinaltrakt, Urogenitaltrakt, Haut, Skelett und Endokrinium (Zusammenfassung bei 101, 142, 256).

Im Mainzer Kollektiv finden sich zwei Fälle von Lungen- und Perikardveränderungen mit tödlichem Ausgang, je eine strahleninduzierte transverse Myelitis und Colon-transversum-Stenose als schwere Komplikationen. Gefäßverschlüsse, wie sie dreimal beobachtet werden konnten, sind in der Literatur nirgends aufgeführt; einzig HEIDENBERG et al. (114) berichten einen Fall von "pulseless disease". Vergleiche von Obduktionsbefunden, Angiogrammen und Bestrahlungsplänen machen aber sehr wahrscheinlich, daß in den besagten Fällen die Megavolttherapie zumindest zu einer Gefäßläsion geführt hat, auf deren Boden später die Thrombose entstehen konnte. Die beiden Carotisverschlüsse traten übrigens während der DeVITA-Behandlung auf, was deren begünstigenden Einfluß zur Diskussion stellt. Es sei aber erwähnt, daß seit 1972 keinerlei strahleninduzierte Komplikationen von einiger Bedeutung mehr zu verzeichnen waren und die aufgeführten Zwischenfälle ausschließlich Patienten betrafen, die in der ersten Phase der Anwendung von Großfeldbestrahlungen in Mainz behandelt worden waren.

1.5.3. Nebenwirkungen der Zytostatika

Die im Rahmen der DeVITA-Therapie angewandten Zytostatika verursachen außer den bereits erwähnten noch eine Reihe akuter Nebenwirkungen, die von den Patienten subjektiv oft als sehr störend empfunden werden, aber erstens selten die Durchführbarkeit der Therapie limitieren und zweitens fast immer reversibel sind. Sehr häufig sind die Vincristin-Neuropathie (39,228), Alopezien (durch Cyclophosphamid und Vincristin) und akute gastrointestinale Unverträglichkeitserscheinungen (durch Cyclophosphamid und Procarbazin). Hämorrhagien (273) sind seltener, aber auch prognostisch etwas ernster. Leberschäden treten einmal in Form toxischer Reaktionen (durch Cyclophosphamid; Lit. bei 177), zum anderen als Reaktivierung vorbestehender entzündlicher Lebererkrankungen auf. In diesem letzten Fall, im vorliegenden Patientengut immerhin sechsmal beobachtet, müssen Risiko und Nutzen der Therapie besonders sorgfältig gegeneinander abgewogen werden.

1.6. Kriterien zur Abschätzung des Therapieerfolgs

Die Bildung von Indices zur Beurteilung von Krankheitsaktivität oder von Risikogruppen ist in der Medizin weit verbreitet: beim Herzinfarkt (93), bei kindlichen Leukämien (224), beim Schock, in der Perinatalmedizin (APGAR) und bei der Beurteilung des Erfolgs antineoplastischer Therapie (145). Bei der Lymphogranulomatose stellt die Stadieneinteilung einen ähnlichen Versuch dar; daneben aber haben MILDEN et al. (182), ROUX (231), SEGNER et al. (245) und TUBIANA et al. (279) mittels einer solchen Technik versucht, bessere Aussagekraft für den Befall einzelner Organe oder die Prognose des M. Hodgkin im Individualfall zu erhalten.

Histologische Klassifikation, A-B-Unterscheidung und Stadieneinteilung wurden nicht zuletzt unter dem Gesichtspunkt der prognostischen Verwertbarkeit in der gültigen Form festgelegt. Sie haben diesbezüglich auch eine hohe Signifikanz. Auf die Wertigkeit von Alter, Vorbehandlung und Geschlecht wurde oben schon eingegangen. Laborparameter und andere Variable sind dagegen für sich allein betrachtet meist wertlos (195,231). TUBIANA (277) weist dezidiert auf die Beziehungen zwischen vielen einzelnen Meßgrößen und der Ausprägung von Symptomen hin; HAMILTON-FAIRLEY (112) warnt an gleicher Stelle davor, aus irgendeinem pathologischen Laborwert therapeutische Schlüsse zu ziehen: er sieht in ihm - wie früher schon KAPLAN (138) - jedoch einen Anlaß zur konzentrierten Suche nach dem Rezidiv.

Eine Vielzahl klinisch-chemischer und hämatologischer Werte wurde bisher mit Überlebenskurven und Ansprechraten auf Therapie in Verbindung gesetzt: am häufigsten die Elektrophorese, einzelne Eiweißfraktionen oder definierte Proteine wie das Fibrinogen (14,48,107,131,243,245,264,271,289,290), die BSG (107,131,217,245,271,275,279), Serum-Eisen (131,245,271) und -Kupferspiegel (133,217,245), wobei hier überall positive Korrelationen festgestellt werden konnten. Die Diskussion um die Wertigkeit der alkalischen Leukozytenphosphatase hat nachgelassen (Zusammenfassung 231), dagegen sind immunologische Kriterien wie Tuberkulinreaktion und andere Tests der zellulären Immunität vermehrt im Gespräch (17,107,239,258); CARBONE (37) verweist auf interessante vorläufige Ergebnisse einer NCI-Arbeitsgruppe, wonach die Serumspiegel des IgE vor allem bei als prognostisch ungünstig bekannten M. Hodgkin-Formen erhöht seien.

SEGNER et al. (245) lehnen einen signifikanten Zusammenhang zwischen Krankheitsaktivität und Hb bzw. Thrombozytenzahl ab, TUBIANA et al. (275) sehen in der Erythrozytenzahl unter gewissen Einschränkungen ebenso einen brauchbaren Parameter wie STOLLER und BRUNNER (264) im Hb. Die Leukozytenzahl hat nach TEILLET et al. (271) im Widerspruch zu SEGNER et al. (245) und STOLLER und BRUNNER (264) Aussagekraft; im Differentialblutbild wird dem Anteil von Granulozyten (275) und vor allem Lymphozyten (113,245, 264,275 im Gegensatz zu 107) eine gewisse Bedeutung zugemessen. Die gerade hier höchst unterschiedlichen Ergebnisse beruhen sicher auf der Beeinflussung all dieser Parameter z.B. durch Therapie, interkurrente Infektionen und Splenektomie.

JOHNSON et al. (136) fanden keinen Zusammenhang zwischen Prognose und SGOT, SGPT bzw. AP; letzteres Enzym reihen SEGNER et al. (245) und STOLLER und BRUNNER (264) unter die Aktivitätsparameter ein.

Heute stehen mehrere potente Chemotherapie-Kombinationen zur Verfügung (COPP/MOPP, MABOP, CVB u.a.). Über ihren individuell gezielten Einsatz kann aber weder in vitro entschieden werden noch sind sie aus Gründen der Knochenmarks-Reserve beliebig hintereinander anwendbar. Es wäre deshalb wünschenswert, im Rahmen der zuerst applizierten Therapie schon nach relativ kurzer Zeit (d.h. nach 2 - 3 Zyklen), Hinweise auf den möglichen Erfolg zu haben, um eventuell die Mittel rasch wechseln zu können. Bisherige Versuche, über Laborwerte und/oder klinische Beurteilung das Behandlungsergebnis prospektiv zu sehen, scheiterten wohl aus methodischen Gründen. Bei ROUX (231) war das Kollektiv zu klein; er setzte zudem nur auf einzelne Parameter.

SEGNER et al. (245) verglich Patienten mit unterschiedlichen Therapieformen. Beide konnten aber auf die Verwertbarkeit mancher Meßgrößen hinweisen (BSG, Fibrinogen, alk. Leukozytenphosphatase). In dieser Arbeit wird für die BSG und das Fibrinogen ebenfalls eine gute Korrelation mit dem späteren Therapieerfolg aufgezeigt, desgleichen für IgM und die α -2-Globulin Fraktion.

Es erscheint zweckmäßig, diese Ergebnisse zusammenzusetzen und weiter zu verfolgen; gleichgerichtete Veränderungen verschiedener Variabler können durchaus eine Aussage erlauben, die nur bei Benutzung des Einzelwertes unzulässig wäre. Da aber die interindividuelle Schwankungsbreite der absoluten Größen beträchtlich ist, sollte die Beobachtung von Tendenzen vorgezogen werden. Die Bedeutung des optimalen Therapieeinsatzes für den Patienten fordert eine Fortsetzung solcher Untersuchungen, zu denen hier nur ein marginaler Beitrag geleistet werden konnte.

2. Grundlagen, Risiken und Vorteile der explorativen Laparotomie und Splenektomie

Die Splenektomie bei der Lymphogranulomatose war über viele Jahrzehnte der Behandlung von Komplikationen, speziell von sekundären hämolytischen Anämien und anderen Zytopenien vorbehalten (Zusammenfassung bei 23), bis GLATSTEIN et al. (99) und LOWENBRAUN et al. (164) den Eingriff als Teil eines diagnostischen Programms zur exakten Stadieneinteilung propagierten. Die Hypothese von RAPPAPORT et al. und STRUM (213,268) zum Pathomechanismus der Krankheitsausbreitung teilt der Milz eine zentrale Rolle bei der extralymphatischen Streuung des M. Hodgkin zu, wodurch der Milzexstirpation auch ein therapeutischer Effekt zukäme.

Auf der anderen Seite müssen das Risiko der Operation und die möglichen Spätfolgen abgewogen werden. Tab. 16 zeigt in Form eines Schaubildes, welche Argumente heute in der Diskussion um den Stellenwert der Splenektomie vor allem gebraucht werden, nachdem die Erfahrungen von mehreren Tausend derartigen Interventionen vorliegen und einzelne Zentren schon auf bis zu 500 Operationen verweisen können (z.B. die Stanford University School of Medicine).

2.1. Pathophysiologische Konzepte

STRUM (228), RAPPAPORT et al. (213) und ROSENBERG (225) haben die Befallsregionen bei der Lymphogranulomatose eingehend studiert und sind zu der Überzeugung gekommen, daß die Krankheit unilokulär beginnt und sich zunächst auf dem Lymphweg - dort übrigens auch retrograd - weiter ausbreitet. Daneben sind direktes Übergreifen auf benachbarte Strukturen, z.B. von den Hilus-Lymphknoten auf Lungengewebe, und drittens hämatogene Streuung möglich. Voraussetzung der letzteren ist die sogenannte "vascular invasion", das heißt das Eindringen des Hodgkin-Gewebes in Venen. Dieser Vorgang kann in der Milz wesentlich häufiger als in Lymphknoten beobachtet werden (213). Vor allem soll nach der beschriebenen Hypothese ein Leberbefall ohne Milzbefall nur ausnahmsweise vorkommen. Wirklich ist diese Konstellation nur in Form einzelner Kasuistiken beschrieben (5, 90, 91, 183); auch in diesem Kollektiv ist eine derartige Ausnahme zu verzeichnen (Fall 112). BEGEMANN (11) gesteht der Gesamtheit dieser Befunde zwar einen heuristischen Wert zu, stellt aber die These eines unilokulären Erkrankungsbeginns sehr kritisch in Frage. Seiner Ansicht nach sprechen zytokinetische Befunde in Lymphozytenpopulationen und das Fehlen einer definierten Geschwulstzelle gegen die Einreihung des M. Hodgkin unter die "echten Malignome" und damit gegen eine Übertragung von deren bekannten Pathomechanismen.

Tab. 16: Argumente für und gegen die Splenektomie beim M. Hodgkin (besonders wichtige sind unterstrichen).

Für Splenektomie	Themenkomplex	Gegen Splenektomie
1. Milz als Zentrale der hämatogenen <u>Streuung</u> (fast nie Leber- und KM-Befall ohne Milzbefall)	Pathophysiologie der Lymphogranulomatose-Ausbreitung	1. Ausbreitungsmechanismus noch unbewiesen 2. "vascular invasion" auch in Lymphknoten nachzuweisen
2. <u>20 - 50 % Stadienwechsel</u>	Diagnostik	3. hohe Treffsicherheit der Lymphographie 4. hohe paraaortale LK auch intraoperativ schwer beurteilbar
3. Verknüpfung mit anderen evtl. indizierten Eingriffen (z.B. Oophorexie)	Operation	5. <u>Letalitäts- und Morbiditätsrisiko</u>
4. bessere Therapieplanung (z.B. Größe der Strahlenfelder)	Therapie	6. Milzbestrahlung angeblich risikolos
5. bessere Therapieverträglichkeit		7. bessere Therapieverträglichkeit nicht sicher bewiesen
6. Vermeidung eines späteren Hyper-spleniesyndroms	Spätfolgen	8. <u>Resistenzminderung</u> a) bei Kindern b) <u>schwerer Verlauf septischer Komplikationen</u> c) <u>IgM-Verminde- rung</u> d) bei i.v.-Gabe v. Antigenen (z.B. Zoonosen, Tropenkrankheiten)
7. Ausschluß splenogener Enhancement-reaktionen		

2.2. Diagnostische Bedeutung der explorativen Laparotomie und Splenektomie

2.2.1. Die Beurteilung der Milz

Die "explorative Laparotomie mit Splenektomie" diene primär der exakten Feststellung der Krankheitsausbreitung. Physikalische Untersuchung, Größenbestimmung* und Scan sind zum Nachweis des Milzbefalls nämlich nur sehr bedingt geeignet (72,146,182,234,247); eigene Befunde unterstützen dies. Einzig aus der Tatsache, daß Milzen von über 400 g Gewicht praktisch immer Morbus Hodgkin-Infiltrate aufweisen (Ausnahmen schildern 72 und 183), läßt sich beschränkter Nutzen ziehen; jedoch liegt der größte Teil auch histologisch positiver Organe unter dieser Grenze. Wiederum von BEGEMANN (11) stammt der bei seiner Zurückhaltung gegenüber den erwähnten pathophysiologischen Ausbreitungsmechanismen konsequente Einwand, was denn von der Entfernung eines einzelnen Organherdes bei einer generalisierten Erkrankung zu erwarten sei.

2.2.2. Die Beurteilung der Leber

Die Beurteilung der Leber gestaltet sich ähnlich schwierig wie die der Milz. Die alk. Phosphatase ist bei Befall zwar häufig, aber längst nicht immer erhöht (136,234) und wird außerdem von einer Reihe anderer Erkrankungen beeinflusst. Der Scan ist nur bei massiven Herden verläßlich (146,182,234), disseminierte kleine Granulome bewirken oft nur ein unspezifisches aufgelockertes Speicherungsmuster. Die Laparoskopie erscheint dann indiziert, wenn das Ziel der abdominalen Exploration einzig der Nachweis einer eventuellen Leberbeteiligung mit der Konsequenz ausschließlicher zytostatischer Behandlung ist (60). FERGUSON et al. (78) weisen auf die große Zahl von Fehlbeurteilungen selbst in situ durch den Chirurgen hin.

2.2.3. Die Beurteilung abdominaler und retroperitonealer Lymphknoten

Die Mitbeteiligung retroperitonealer Lymphknoten wird zunächst mit der bipedalen Lymphographie beurteilt. Sie hat eine Treffsicherheit von 80 - 100 % bei negativem und von mehr als 60 % bei positivem Ausfall, d.h. als relevante Fehlbeurteilungen kommen falsch positive Interpretationen wesentlich häufiger als falsch negative vor (Zusammenfassung bei 41,100). Die Mainzer Ergebnisse sind hier an der unteren Grenze der Streubreite. Problematisch bleiben die paraaortalen Lymphknoten oberhalb des 2. LWK, die lymphographisch schlecht dargestellt werden und auch intraoperativ bei der Biopsie technische Schwierigkeiten machen (78). Nur durch Excision und histologische Aufarbeitung sind Aufschlüsse über den Befall der Lymphknoten an der Leberpforte und im Mesenterium zu erhalten. Ersterer ist ziemlich häufig, letzterer dagegen selten, zumindest was solche Lymphknoten betrifft, die außerhalb der üblichen Bestrahlungsfelder liegen (140).

2.2.4. Änderungen von Stadium und Therapieplan

Die Zahl der durch das Resultat der explorativen Laparotomie mit Splenektomie bewirkten Stadienwechsel liegt im Stanford-Kollektiv bei 18 %; andere Untersucher berichten 20 - 50 % Veränderungen, überwiegend zum Schlechteren (5,74,90,91, 137,208,233,251,254). Die Mainzer Erfahrungen sind mit 16 % Umstufungen recht gut, wobei die wegen eines Dyssplenie-Syndroms operierten Patienten mit bekanntem Stadium IV einen verbessernden, die vielen unsicher beurteilten Lymphographien einen verschlechternden Einfluß haben. Die Therapiepläne mußten - je nach Vorgehen in den einzelnen Zentren - seltener

(196) oder häufiger (140) variiert werden, als es den Stadienänderungen entsprach.

2.3. Das Operationsrisiko

Die Splenektomie gilt als mittelschwere Operation; ihre Gesamtletalität wurde bisher mit bis zu 12 % angegeben (261). Dabei ist aber zu berücksichtigen, daß die Mehrzahl der Eingriffe früher unter erschwerten Bedingungen durchgeführt wurde: akute Interventionen nach Traumen und Riesenmilzen bei ausgeprägtem Hyperspleniesyndrom oder gar bei Tumorkachexie sowie splenorenale Shunts bei Leberzirrhosen mit all den sich aus den Grunderkrankungen ergebenden Komplikationsmöglichkeiten stellten das Hauptkontingent. Absolute hämatologische Indikationen wie die idiopathische thrombozytopenische Purpura und die hereditäre Sphärozytose, wo meist jüngere Patienten in gutem Allgemeinzustand dem Eingriff unterzogen wurden und ein günstiger Zeitpunkt abgewartet werden konnte, waren schon damals mit einer Letalität unter 1 % belastet. Hodgkin-Kollektive haben ähnliche Voraussetzungen und entsprechend finden sich große Serien ohne Todesfälle (z.B. BRUNTSCH et al. (28) mit 275 Patienten). KAWARADA et al. (146) stellen für mehrere amerikanischen Zentren eine durchschnittliche Letalität von 0,9 % fest; der einzige Exitus, der im Mainzer Kollektiv im zeitlichen Umfeld der Splenektomie auftrat, kann ebensogut einer Infektion bei fortgeschrittener Kachexie angelastet werden. Übrigens war die Operationsindikation bei dieser Patientin (Fall 92) ein Hyperspleniesyndrom.

Intra- und postoperative Komplikationen werden mit einer Häufigkeit von maximal 20 % angegeben, meist aber - wie auch in Mainz - liegen die Zahlen um 12 %. Die Palette der Störungen ist breit: sie reicht von Narkosezwischenfällen über Pankreatitiden und Pneumonien bis zur banalen Harnwegsinfekten, Seromen und vorübergehenden Interlappen-Atelektasen

(Zusammenfassung bei 146, 250). Ein Teil davon sollte durch verbesserte Pflege und Medikation ebenso vermeidbar sein, wie ja z.B. die voraussehbare postoperative transitorische Thrombozytose kaum je Probleme bereitet.

2.4. Gesicherte und mögliche Vorteile des Eingriffs

2.4.1. Diagnostisch-therapeutische Konsequenzen

Mit der Splenektomie können andere indizierte Eingriffe verbunden werden, vor allem die Oophoropexie zur Vermeidung der Radiokastration bei Frauen im gebärfähigen Alter (28, 139). Amerikanische Chirurgen führen auch die Knochenmarkstanzen aus dem Beckenkamm im Zusammenhang mit der Laparotomie aus (78,250).

Das Ergebnis der Laparotomie mit Splenektomie beeinflusst den Therapieplan einmal durch die Stadienzuordnung, zum anderen durch die Festlegung von Feldgrößen bei der ^{60}Co -Therapie. Besonders bei Splenomegalie war die Milzbestrahlung nicht frei von Risiken wie Nephritis und Pneumonitis, wenngleich erfahrene Therapeuten (135) glauben, diese Komplikationen vermeiden zu können. Die Information durch Chirurg und Pathologen sollte es dem Radiologen ermöglichen, über die Breite des paraaortalen Feldes und die eventuelle Einbeziehung von Milz- und/oder Leberhilus zu entscheiden. Gelegentlich kann überhaupt auf eine infradiaphragmale Strahlentherapie verzichtet werden, weil auffällige Lymphographiefunde sich nicht bestätigten.

2.4.2. Verbesserte Toleranz gegenüber der Therapie?

2.4.2.1. Bisherige Ergebnisse

Die exaktere Bestrahlungsplanung ist allerdings ein geringer Vorteil im Vergleich zur besseren Therapieverträglichkeit nach Splenektomie. SALZMAN und KAPLAN (237) fanden unter "total nodal irradiation" bei Splenektomierten eine signifikant bessere hämatologische Toleranz gegenüber einem Vergleichskollektiv mit Milz, ROYSTER et al. (233) erhoben ähnliche Befunde. Sie stellten sogar fest, daß Milzbestrahlung in all ihren Fällen zu Erscheinungen hämatologischer Intoleranz führte. Ob hier ein ähnlicher Hemmfaktor eine Rolle spielt, wie ihn LI (161) bei der chronisch myeloischen Leukämie beobachtete, ist unseres Wissens nicht untersucht. Auch DIBELLA et al. (65) fanden in einer kontrollierten Studie bei milzlosen Patienten - gleich ob mit oder ohne Vorbehandlung - eine wesentlich geringere Reduzierung von Granulozyten, Lymphozyten, Thrombozyten und Hämatokrit gegenüber einer Vergleichsgruppe nicht Splenektomierter. BEGENT und WILTSHAW (12) hatten in keiner Gruppe Komplikationen zu beklagen; weder die vor noch die nach der Radiatio splenektomierten Morbus Hodgkin-Erkrankten fielen mit Leuko- bzw. Thrombozytenzahlen in kritische Bereiche ab. Die Plättchenzahl blieb bei den zuerst Operierten jedoch höher.

Im Tierversuch fanden O'GRADY und LEWIS (197) zwischen splenektomierten, scheinoperierten und nicht operierten Mäusen weder eine bessere Toleranz gegenüber Chemo- noch gegenüber Radiotherapie. Eine Wirkung wird höchstens dem Operationsstreß zugeschrieben, der vorübergehend die peripheren Zellzahlen erhöht.

Über zumindest zeitweilige Verbesserung des Blutbildes durch die Milzexstirpation wird bei fortgeschrittenen Stadien des Morbus Hodgkin häufig berichtet (2,165,225). In diesen Kontext gehören größtenteils die in dieser Arbeit aufgeführten Ergebnisse, die bei denselben Patienten eine signifikant bessere Toleranz vor allem hinsichtlich der Granulozyten aufzeigen. Einschränkend sei gesagt, daß hier eine Monotherapie präoperativ mit einer DeVITA-Therapie postoperativ verglichen wurde: die stärkere leukodepressorische Wirkung kleiner; aber oft applizierter Dosen gegenüber einer Stoßtherapie spielt wahrscheinlich herein. Andererseits ist die Knochenmarksreserve nach jeder Form vorhergehender zytostatischer Therapie als vermindert anzusehen.

Über bessere Verträglichkeit der Chemotherapie durch milzlose Patienten berichten auch GAMBLE et al. (94) und HOOGSTRATEN et al. (122). PANETTIERE und COLTMAN (199) schließlich hatten zunächst eine deutlich bessere hämatologische Toleranz bei Splenektomierten nachgewiesen, was sich vor allem in der Verabreichung höherer Dosen in einem kürzeren Zeitraum ausdrückte. In einer späteren Arbeit (200) fanden dieselben Autoren nach 4 1/2-jähriger Beobachtungszeit aber keine Unterschiede hinsichtlich der Überlebensdauer zwischen den beiden Gruppen. Die einzige von ihnen angeführte Erklärung läuft auf das statistische Problem der zu kleinen Fallzahl hinaus. Die Möglichkeit eines "Overkill", d.h. einer unnötigerweise zu hohen Zytostatikadosierung lehnen PANETTIERE et al. als Ursache für dieses Ergebnis ebenso ab wie Infektionen als häufigere und risikoreichere Komplikation bei Splenektomierten.

Der positive Einfluß der Splenektomie auf die hämatologische Toleranz bei zytostatischer und Strahlentherapie wird insgesamt so häufig erwähnt, daß das Phänomen weiterer fundierter Untersuchungen bedarf. Als Modell bietet sich die Chemotherapie des Magen-Karzinoms an, wo eine primäre Einbeziehung der Milz in das Krankheitsgeschehen nicht gegeben ist, das Organ

aus technischen Gründen im Rahmen der totalen Gastrektomie aber entfernt wird, während es bei subtotaler Operationsmethode belassen werden kann.

2.4.2.2. Hypothesen einer Toleranzänderung

Als mögliche Ursachen einer geringeren Myelotoxizität von Radio- und/oder Chemotherapie beim asplenischen Menschen kommen mehrere vielleicht additiv wirksame Komponenten in Frage, deren sicherer Nachweis aber in den meisten Fällen noch aussteht bzw. an methodischen Schwierigkeiten scheitert.

- a) Eine humorale Funktion der Milz ist Gegenstand langanhaltender Diskussion gewesen. Bei unserer Fragestellung könnte von Bedeutung sein der Wegfall sogenannter ECF-Faktoren (= endogener cytotoxischer Faktoren), die die mitotische Aktivität von Knochenmarks-Zellen hemmen (166), von Granulomovin (272), das zur Ausschüttung "schnell wandernder", membranunreifer Granulozyten führt und die ausbleibende Zerstörung erythropoetisch wirksamer Substanzen (106). Andererseits sind auch splenogene Granulocytopoetine bekannt (119), deren Fehlen im Sinn des unten beschriebenen Regelkreises Konsequenzen haben könnte.
- b) In der Milz werden Antikörper gegen Thrombozyten (179) und Erythrozyten (115) gebildet. Für das Ausmaß der dadurch entstehenden Zytopenien ist aber weniger diese produktive Funktion des Organs verantwortlich, da die Antikörper ja auch nach Splenektomie oft lange Zeit nachgewiesen werden können, sondern die Sequestration der durch den Immunprozeß alterierten Zellen in der Milz. Für den Pathomechanismus der Zytostatikatoleranz spielen diese Vorgänge wohl nur in Einzelfällen eine Rolle.

- c) Die Zellabbaurate und das Volumen des funktionstüchtigen Milzgewebes sind normalerweise positiv korreliert, auch wenn es wohl manchmal ein Hyperspleniesyndrom ohne besondere Milzvergrößerung gibt (83). Mit der Milzgröße steigt auch die Verweildauer der Zellen im ungünstigen Milieu von Hämokonzentration, Hypoglykämie und Azidose (210), was über metabolische Störungen zum Funktionsverlust und zur Sequestration führt. Dabei kommt, und das ist bei Lymphogranulomatose-Milzen sicher ein zu diskutierender Faktor, nicht nur der absoluten Organgröße, sondern auch den histologischen Strukturen und der daraus eventuell resultierenden Verlängerung der Durchflußzeit Bedeutung zu. Ultrastrukturelle Studien mit dieser speziellen Fragestellung sind bisher nicht bekannt.
- d) Das Gleichgewicht von Abbau und Neubildung der Blutzellen erfolgt teilweise über die Rückkopplung durch Abbauprodukte (McMILLAN et al. (179) und GEHRMANN (95) für Thrombozyten, TEIR und WIKSTRÖM (272) für Granulozyten). Verminderter Abbau stellt also einen verminderten Proliferationsreiz dar.

Die Sequestrationsleistung der Milz betrifft alterierte Zellen stärker als normale; sie ist aber insofern unspezifisch, als sie von einer Teilfunktion (z.B. der Fähigkeit der Erythrozyten, über ihre Membranpumpe das intrazelluläre Milieu konstant zu halten und damit u.a. verformbar zu bleiben) auf den Zustand des Gesamtsystems schließen muß. Unter physiologischen Bedingungen scheint dieser Mechanismus gut zu funktionieren. Nach zytostatischer und/oder Strahlentherapie liegen aber möglicherweise Zellen vor, die partiell geschädigt sind (z.B. analog zur Sphärozytose nur beschränkt verformbare, aber in ihrer O₂-Transportkapazität unbeeinflusste Erythrozyten). Damit kommt es zum vermehrten Abbau solcher

Elemente, und die Milz wird physiologisch reagieren, indem sie ihre Abbaukapazität sogar noch vergrößert, was zu einer weiteren Verringerung der Blutkörperchenkonzentrationen in der Peripherie führt. Durch freigesetzte Abbauprodukte einerseits (s.o.) und extralienale, von der Absolutzahl und/oder -funktion der jeweiligen Zellpopulation abhängige Proliferationsstimuli kommt es zu einer vermehrten mitotischen Aktivität im Knochenmark, um das Defizit auszugleichen. Gerade proliferierende Zellen aber sind den toxischen Einflüssen der Zytostatika ausgesetzt, ja sie können oft nur in solchen Entwicklungsstadien angegriffen werden. Daraus resultiert neben für viele Zellen letalen Effekten die wiederum vermehrte Ausschüttung partiell geschädigter Blutkörperchen, schließlich ein circulus vitiosus mit Dys-splenie-Syndrom und Knochenmarks-Hypo- oder Aplasie als Endstadium.

Ein klinisches Beispiel für dieses Denkmodell bietet die Therapie von Leukämien mit starker kompensatorischer Aktivierung der Erythropoese, wo vor dem Einsatz von Zytostatika auch bei an sich ausreichendem Hb auftransfundierte wird, bis kaum noch Retikulozyten nachweisbar sind. Die Erfahrung hatte gezeigt, daß ohne diese Maßnahme das Absinken der Erythrozytenzahlen therapielimitierend wurde.

2.5. Immunologische Folgen der Splenektomie

Die Spätfolgen der Splenektomie sind ausschließlich immunologischer Natur, sieht man einmal davon ab, daß in einem gewissen Prozentsatz das Auftreten eines Dys- oder Hyperspleniesyndroms a priori vermieden und den betreffenden Patienten ein späterer Eingriff mit höherem Risiko erspart wird.

2.5.1. Immunologische Funktionen der Milz

Die Funktion der Milz im Immunsystem ist nur teilweise geklärt, wiewohl eine Reihe von Interaktionen mit Thymus, Knochenmark und Lymphknoten nachgewiesen wurde. Als gesichert kann die Bedeutung des Organs in der Ontogenese des Abwehrsystems gelten (20), was sich speziell in Wechselbeziehungen zum Thymus und bei der Ausreifung von T-Lymphozyten manifestiert (7,235,274). Die Entwicklung der B-Zellen wird ebenfalls beeinflusst (267,286). Diese Wirkungen scheinen ab einem gewissen Lebensalter an Bedeutung zu verlieren, worauf auch das unterschiedliche Infektionsrisiko nach Splenektomie für Kinder unter ca. sechs Jahren und für Erwachsene hinweist (43).

Die anatomische Struktur der Milz begünstigt Beziehungen zwischen Phagozyten und immunkompetenten Zellen (180,194) sowie zwischen T- und B-Lymphozyten (30,82). Im letztgenannten Fall scheint zeitweilig eine Unterstützung der Produktion spezifischer Antikörper auf Kosten der Entwicklung zellgebundener Immunität gegen dasselbe Antigen vorzuliegen (85,266)

Unbestritten ist die Tatsache, daß die Milz zumindest quantitativ den Hauptanteil an der primären Immunantwort hat (85,130), ebenso ihre unersetzliche Bedeutung bei intravenöser Einschleusung des Antigens (11,16,180,194,230,291). WYLER et al. zeigten mittels Tierversuchen mit Malaria-Plasmodien, daß Affen mit Milz die Infektion am besten tolerierten, post infectionem splenektomierte nach anfänglicher Erregervermehrung ebenfalls eine gute Abwehrlage zeigten, schon vor dem Kontakt mit dem Erreger operierte Tiere aber eine höhere Letalität aufwiesen (292). Derselbe Autor fand einen splenogenen Faktor, der zur Proliferation von Gewebsmakrophagen beiträgt (293). Kommt es auf enteralem Weg zur Antigenberührung, scheint die Milz auch als Gedächtnisorgan ersetzbar (230).

Die früher viel diskutierte Widerstandskraft der Milz gegen hämatogene Tumormetastasen gilt als widerlegt (265). Die Rolle des Organs bei der Tumoralabwehr ist noch in vielen Punkten unklar. Spezifische Reaktionen gegen bösartiges Wachstum sind nicht bewiesen, vorliegende Befunde gelten für Transplantate ebenso wie für Malignome: es kommt zur Antikörperbildung im Rahmen der elementaren "homograft reaction" gegen Fremdgewebe (268). Die oben erwähnte zeitweilige Unterdrückung des zellvermittelten Abwehrsystems zum Nutzen der Antikörper-Bildung begünstigt möglicherweise sogar Enhancement-Reaktionen (134,202,286) und ist damit einer effektiven Tumorbekämpfung entgegengerichtet. Die von LONGMIRE et al. (162) gefundene extrem hohe IgG-Synthese in Milzen Morbus Hodgkin-Kranker ist vielleicht in diesem Kontext zu sehen, da die Antikörper zum Teil gegen homologe Lymphozyten gerichtet waren. Der von LOZZIO et al. (166) beschriebene ECF-Faktor aus normalem Milz- und Nierengewebe dagegen hemmt in vitro Tumorstadium.

2.5.2. Infektionen nach Splenektomie

Der Einfluß der Splenektomie auf die körpereigene Abwehrlage gegen bösartiges Wachstum ist aus methodischen Gründen vorläufig weder zu beweisen noch zu widerlegen. Umso bedeutsamer ist die nach dem Eingriff unbestrittenermaßen herabgesetzte Immunität gegen eine Reihe von Infektionen. Das betrifft nicht nur absolut gesehen sehr seltene Zoonosen und Tropenkrankheiten (11), sondern auch häufige Erreger wie *Hämophilus influenzae* und *Diplococcus pneumoniae* (57, 192). Jedoch sollte man es vermeiden, Kasuistiken (192, 216) überzubewerten; große Studien wie die von DESSER und ULTMANN (57) oder LOWDON et al. (162) mit jeweils über 1000 Patienten ergaben eine Infektionshäufigkeit von 1,4 bzw. 2 %. ROUX et al. (232) fanden keinen Anstieg von In-

fektionen nach Splenektomie, nur eine Umverteilung des Infektionsmusters. Auch SCHIMPF et al. (242) konnten keine Steigerung der Infektionshäufigkeit nachweisen. PANETTIERE et al. (200) beschreiben ein geringes, statistisch nicht auffälliges Überwiegen von infektiösen Komplikationen bei Milzlosen; die Mainzer Ergebnisse deuten ebenfalls nur auf einen nicht signifikanten Anstieg meist banaler Infektionen nach der Milzexstirpation hin. Dabei können wohl auch Probleme der Anamnesetechnik mitspielen, denn wer kann mit Sicherheit sagen, wie oft er in den letzten Jahren fieberhafte Erkrankungen hatte. Keine Hinweise fanden sich auf ein besonderes Letalitätsrisiko bei einer Begegnung mit Hepatitisvirus (11): alle unsere Fälle, ob HB_s-positiv oder -negativ, verliefen unkompliziert. Unterstrichen werden müssen die beiden entscheidenden Aspekte infektiöser Erkrankungen nach Splenektomie:

- a) die besondere Gefährdung von Kindern unter sechs Jahren, eindrucksvoll durch den Verlauf des Falles 6 dokumentiert und mit der ontogenetisch bedeutsamen Rolle der Milz bei der Reifung des Immunsystems ausreichend erklärt (43,57 73,81,147,216,252);
- b) den fulminanten Verlauf septischer Komplikationen (Fälle 1 und 51), der durch den Wegfall der Erreger-Clearance im RES der Milz (16) und im teilweise lienal stimulierten extrasplenalen RES (293) verursacht wird.

Unter Beachtung dieser Kautelen scheint das Infektionsrisiko nach Splenektomie nicht so sehr gesteigert, daß sich daraus ein entscheidendes und vor allem allgemein gültiges Argument gegen den Eingriff bei der Lymphogranulomatose ergibt. Gleiche Bedeutung kommt sicher auch der These von GRAMLICH et al. zu, daß die Häufigkeit infektiöser Komplikationen nach Milzexstirpation und ihr Verlauf in stärkerem Maß von der Grundkrankheit als von der Entfernung des Organs bestimmt wird (105). Erwägen sollte man aber, wie von

LOWDON et al. (163) und RAVRY et al. (216) empfohlen, die prophylaktische Antibiotikagabe (vor allem Penicillin) über lange Zeit in Analogie z.B. zum rheumatischen Fieber.

3. Das Immunsystem beim Morbus Hodgkin

3.1. Das zellgebundene Immunsystem

Beim Morbus Hodgkin als einer Erkrankung des lymphatischen Systems sind immunologische Veränderungen zu erwarten; dementsprechend liegt eine Vielzahl von Untersuchungen aus diesem Bereich vor. Störungen der zellulären Immunität fanden dabei besonderes Interesse. Ausgehend von der häufigen Tuberkulin-Anergie, die DOROTHY REED schon 1902 beschrieb (219), wurde in praktisch allen Stadien eine zumindest quantitative Verminderung der Reaktion vom Spättyp beschrieben (Zusammenfassungen bei 3,44,125,239). Neuere Arbeiten haben in Wechselbeziehung zur Ätiologiediskussion herausgestellt, daß diese Defekte nicht auf fortgeschrittene Stadien der Erkrankung beschränkt sind, sondern bei entsprechend subtilen Nachweismethoden auch schon sehr früh gefunden werden können (149,203,239).

Die Zahl der T-Lymphozyten wurde von fast allen Untersuchern als vermindert beschrieben (45,67), während die der B-Zellen erhöht, normal oder vermindert sein kann (45). Die Blutlymphopenie ist ein seit langem bekanntes Phänomen, das zudem mit schlechter Prognose verknüpft wird (6,108,294).

Einige Befunde deuten darauf hin, daß die verminderte Reaktivität der T-Zellen durch plasmatische Hemmfaktoren verursacht sein könnte (67,92,239). Diese Folgerung ergibt sich aus der Beobachtung, daß Lymphozyten von Morbus Hodgkin-Patienten im autologen Serum nicht oder nur in geringem Ausmaß, in Seren von Karzinomträgern oder gesunden Kontrollpersonen dagegen gut transformieren. SCHEURLIN (239) konnte einen derartigen Hemmfaktor sogar isolieren.

3.2. Das humorale Abwehrsystem

Untersuchungen des humoralen Immunsystems sind seltener, da dabei weniger Abweichungen vom Normalzustand auffielen (Zusammenfassungen bei 3,44,239). Normalantikörper sowie Antikörper gegen Bakterien und Viren wurden dabei in normalen oder höchstens leicht erniedrigten Titern gefunden (44). Die primäre Immunantwort war abgeschwächt (44,150), die sekundäre dagegen normal. Nur im Spätstadium wird von einer starken Verminderung all dieser Reaktionen berichtet (3).

3.2.1. Verhalten der Immunglobuline beim Morbus Hodgkin

Untersuchungen über das quantitative Verhalten der Immunglobuline als der Vermittler humoraler Immunität sind nur in geringer Zahl durchgeführt worden. AISENBERG (3) konstatiert in seiner das damalige Wissen zusammenfassenden Arbeit, daß die Serumspiegel der γ -Globuline meist normal bis leicht erhöht und nur präterminal gelegentlich vermindert sind. Er bezieht sich wie alle vorhergehenden Veröffentlichungen auf die mittels Papierelektrophorese bestimmten γ -Globulinkonzentrationen. Dies gestattet nur eine begrenzte Aussage (209), da ja ein Teil der IgA- und IgM-Klasse in der β -Fraktion wandert.

Seit mit der von MANCINI et al. (174) angegebenen radialen Immundiffusion ein klinisch brauchbares Verfahren zur quantitativen Bestimmung von IgA, IgG und IgM zur Verfügung steht, sind exaktere und vergleichbare Angaben möglich. Dennoch ist die Zahl diesbezüglicher Arbeiten relativ gering.

Danach ist die IgG-Fraktion meist leicht erhöht, zumindest aber normal, während IgM fast durchweg als vermindert beschrieben wird. Die Angaben über das IgA divergieren von Vermehrung über normale Werte bis zur Verminderung. Diese Variabilität erklärt sich wohl zum größten Teil aus den kleinen und hinsichtlich Behandlung, Krankheitsdauer, Histologie usw. sehr unterschiedlich zusammengesetzten Kollektiven. Nach PARMIGIANI et al. (201) ist die Konstellation von erhöhtem IgA und IgG bei erniedrigtem IgM für Morbus Hodgkin-

Gruppen typisch; sie findet sich aber nur in 7 % der Einzelpatienten, vor Splenektomie fanden sich in dieser Arbeit hingegen alle drei Ig-Klassen leicht erhöht, erniedrigte Werte traten auch in keinem einzigen Teilkollektiv auf.

Wie es bei den kleinen Fallzahlen anderer Veröffentlichungen zu erwarten ist, liegen kaum Aussagen über einzelne Gruppen innerhalb der Lymphogranulomatose-Patienten vor. Demgegenüber sind Arbeiten über die Immunglobuline nach Splenektomie bei Morbus Hodgkin ziemlich selten, und Verlaufsbeobachtungen über längere Zeiträume fehlen völlig. Demnach ist diese Untersuchung die erste Longitudinalstudie über das Verhalten der Serum-Immunglobuline bei der Lymphogranulomatose nach Splenektomie, und erstmals sind auch an einem Kollektiv gewonnene Aussagen über Unterschiede zwischen einzelnen darin enthaltenen Gruppen möglich.

3.2.2. Geschlechtsunterschiede

Geschlechtsunterschiede in den Serumspiegeln der Immunglobuline bei Normalpersonen fanden CASSIDY et al. (IgA bei Männern, IgG bei Frauen höher (40)), D'ALLESSANDRO und TOPI (IgM bei Frauen höher (52)) und LAMY et al. (IgA bei Männern höher (154)); beim Morbus Hodgkin wiesen WAGENER et al. (282) auf höhere IgM-Werte der Frauen hin. Mit Ausnahme der höheren IgG-Konzentrationen bei Frauen konnten diese Ergebnisse vor Splenektomie hier bestätigt werden. Nach Milzexstirpation und Therapie tritt bei weiblichen Patienten eine durchweg schnellere und vor allem konstantere Erholung ein, so daß die Mittelwerte sämtlicher untersuchter Immunglobulinklassen bei ihnen schließlich signifikant höher sind als bei den Männern. Relevante Unterschiede zwischen beiden Gruppen, z.B. hinsichtlich der Altersverteilung, des Stadiums oder der Behandlung konnten nicht gefunden werden.

3.2.3. Einfluß des Lebensalters

Die Abhängigkeit der Ig-Spiegel vom Lebensalter ist häufig beschrieben. Dabei wird übereinstimmend ein Anstieg von IgA und IgG zu höheren Altersklassen hin berichtet (29, 40, 124, 144, 154, 281), während das Verhalten von IgM als ebenfalls ansteigend (124, 144), gleichbleibend (40, 281) oder abfallend (29) geschildert wird. Eine deutliche Zunahme mit höherem Alter beobachteten wir bei IgA und IgG, bei IgM war sie ebenfalls vorhanden, aber geringer ausgeprägt. Bei letzterem traten auch im Verlauf kaum Differenzen zwischen den drei Altersgruppen zutage, während für IgG und teilweise auch IgA die Jüngeren bessere und konstantere Erholungstendenzen zeigten. Diese Unterschiede sind sicher zu einem guten Teil therapiebedingt und spiegeln die wegen der ungünstigeren Verläufe längere Erhaltungs- bzw. häufigere Reinduktionstherapie bei älteren Patienten wider.

3.2.4. Einfluß der Therapie

Die im DeVITA-Schema eingesetzten Medikamente wirken sämtlich in unterschiedlichem Grad immunsuppressiv (117), den gleichen Effekt hat Radiotherapie, nach DENTON (56) sogar in stärkerem Ausmaß. Am empfindlichsten scheint dabei auf Zytostatika IgM zu reagieren (76, 123, 236, 262), während IgA nach Bestrahlung stärker abfällt (42, 236). Im Widerspruch dazu hatten in Mainz Patienten mit einer Krankheitsdauer von bis zu 12 Monaten, die in dieser Zeit behandelt worden waren, höhere IgM-Werte als frisch diagnostizierte Kranke. Der Wiederanstieg nach Absetzen der Therapie soll nach CHASKES et al. (42) und HORAK et al. (123) innerhalb weniger Wochen vor sich gehen, PATAKFALVI et al. (203) beobachteten sogar einen Reboundeffekt, und

KUN und JOHNSON (151) stellten fest, daß fünf Jahre nach Radiatio alle Ig-Werte normal waren. Da von den Mainzer Patienten nach zwei Jahren noch ein Drittel Therapie erhielt, ist die Erholungsphase des Gesamtkollektivs natürlich verlängert. Auffallend und in allen Gruppen zu beobachten ist, daß der Wiederanstieg von IgG dem von IgA um 6 - 12 Monate vorausgeht, der dann erreichte Spiegel zwischen 90 und 100 % des präoperativen Ausgangswertes aber nicht gehalten werden kann und nach fünf Jahren wieder IgG-Konzentrationen vorliegen, die denen in der Therapiephase entsprechen. IgA zeigt dagegen einen kontinuierlichen Anstieg, der z.B. bei Patienten im Stadium I bis zum anderthalbfachen der Bezugsgröße reicht.

3.2.5. Einfluß der Splenektomie

Der Verlauf der Kurven bei IgM zeigt überlappende Einflüsse von Splenektomie und Therapie. ZIEROTT et al. (295), MONDORF et al. (185) und GRAMLICH et al. (105) beschreiben eine postoperative IgM-Verminderung bei wegen Trauma oder aus hämatologischer Indikation (nicht Morbus Hodgkin) Splenektomierten; nur GRAMLICH et al. beobachteten wieder eine Normalisierung. Bei der Lymphogranulomatose fanden STEIDLE et al. (262) einen Abfall nach Milzexstirpation, der sich größenordnungsmäßig mit dem von uns beobachteten deckt. Die Restitutionsphase beginnt bei seinen Observationen nach etwa einem Jahr, während wir zwar eine Konsolidierung nach sechs Monaten, einen leichten Wiederanstieg aber erst nach drei Jahren vermerken können. LAWKOWICZ et al. (156) führte eine punktuelle Analyse im Abstand von 1 - 41 Monaten nach Splenektomie durch, ohne auffallende Veränderungen bei einem Immunglobulin zu finden.

SILZ (248) hat an demselben Kollektiv wie die vorliegende Arbeit das postoperative Verhalten der Immunglobuline in der Zeit bis zum Therapiebeginn (durchschnittlich ein Monat)

untersucht: IgM zeigte dabei in allen Gruppen eine Verminderung. Nur bei Patienten, die schon eine Morbus Hodgkin-Anamnese von mehr als sechs Jahren hatten, blieben die Spiegel zunächst gleich. Bei den hier weitergeführten Beobachtungen verhielt sich aber auch dieses Teilkollektiv, das präoperativ übrigens die niedrigsten IgM-Werte aller Untergruppen aufwies, konform zu den anderen.

Die IgG-Werte bleiben in dem von SILZ untersuchten Zeitraum ziemlich konstant. IgA steigt signifikant an, nur Patienten mit LD-Typ, Stadium IV und Alter über 55 Jahren folgen nicht diesem Trend. Viele Autoren bemerkten keine Veränderungen der IgA- und IgG-Spiegel (53,105,156,185,262,295). Erhöhte Werte von IgA referieren dagegen CLARET et al. (43), LENNERT et al. (160), WASI et al. (284) und SCHUMACHER (244), wobei nur letzterer prä- und postoperative Werte vergleicht, während allen anderen Kontrollgruppen meist gesunder Versuchspersonen als Vergleichsbasis dienen. Auch IgG-Erhöhlungen werden - unter denselben Einschränkungen - beschrieben (10,43,244). Von den aufgeführten Autoren haben nur STEIDLE et al. (262), DANIELI et al. (53) und LAWKOWICZ et al. (156) Morbus Hodgkin-Patienten untersucht; den anderen Veröffentlichungen liegen Splenektomien aus verschiedensten hämatologischen Indikationen, unter denen sich auch Autoimmunerkrankungen befinden, wegen portaler Hypertension oder Milzruptur zugrunde.

3.2.6. Einfluß von Stadium und Krankheitsdauer

Übereinstimmend wird festgestellt, daß das Stadium der Lymphogranulomatose nur geringen Einfluß auf die Ig-Spiegel hat und einzig der Abfall von IgM bei IVB-Patienten auffällt (236,262). DOSTALOVA et al. (70) berichten über ähnliche Ergebnisse bei einer größeren Zahl verschiedener Tumoren. Auch in der vorliegenden Arbeit konnten nur auf-

fällig niedrige IgM-Konzentrationen im Stadium IVB aufgezeigt werden. Die Änderungen im Verlauf lassen keine weiteren Schlüsse zu; nur das vor allem in den Stadien I und II deutlich entgegengesetzte Verhalten von IgA (steigend) und IgM (fallend) erweckt Interesse.

Übereinstimmend mit den Ergebnissen von STEIDLE et al. (262) hatten symptomfreie Patienten etwas höhere IgA- und IgM-Spiegel als Kranke im B-Stadium; allerdings erreichen diese Unterschiede kaum einmal Signifikanzniveau. Bestätigt werden kann auch die Feststellung WAGENERS et al. (282) einer höheren IgG-Konzentration bei B-Patienten.

Die Verlaufsdauer der Erkrankung, bis zu einem gewissen Grad mit dem Stadium korreliert, beeinflußt die Immunglobuline dann auch in ähnlicher Weise. Wie PATAKFALVI et al. (203) und SAILER et al. (236) fanden wir erst nach mindestens fünf Jahren Krankheitsanamnese Verminderungen, besonders von IgM. Es sei aber an dieser Stelle betont, daß auch solche verringerten Werte meist noch im Normbereich liegen, subnormal nur in Einzelfällen sind, wobei IgM wiederum am stärksten betroffen ist.

3.2.7. Einfluß der Histologie

Beziehungen zwischen histologischem Typ und Immunglobulinen werden in zwei Studien herausgearbeitet. STEIDLE et al. (262) fanden dabei allgemein erhöhte IgA- und IgG-Spiegel, während IgM bei der nodulär-sklerosierenden Variante deutlich, beim Mischtyp geringfügig erhöht und nur bei lymphozytenarmen Fällen normal bis vermindert war. WAGENER et al. (282) betonen, daß IgM in der lymphozytenreichen Klasse normal ist und im übrigen keine signifikanten Unterschiede bestehen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit gehen mit den obigen konform. Auffallend ist, daß IgM im postoperativen Verlauf beim LP-Typ die deutlichste Erholungstendenz aller Teilkollektive zeigt, sogar den Ausgangswert wiedererreicht und im oberen Normbereich Gesunder liegt. Die sehr hohen IgA- und IgM-Werte der LD-Patienten werden durch einen Einzelfall verursacht. Der NS-Typ, bei dem eine besondere Abwehrlage postuliert wird, verhielt sich in keiner Weise von den anderen verschieden.

3.2.8. Mögliche Mechanismen der festgestellten Veränderungen

Die auslösenden Mechanismen der beschriebenen Veränderungen sind nur zum Teil geklärt. So ist die im präfinalen Stadium sehr häufige Minderung aller Ig-Konzentrationen Resultat der zu diesem Zeitpunkt tiefgreifend gestörten und allgemein katabolen Stoffwechsellage des Organismus. Ebenso sind die Abfälle in der Therapiephase als Effekte der Medikamentenwirkung unumstritten. Probleme ergeben sich hierbei aber schon aus der Beobachtung, daß IgA auf Bestrahlung, IgM auf Zytostatika empfindlicher reagiert. Eine Beschleunigung des Abbaus scheidet wohl aus, da die katabolen Prozesse nicht sehr selektiv sind (127). Ein Angriffspunkt bei der Synthese erscheint wahrscheinlicher. Einmal ist die unterschiedliche Sensibilität verschiedener Zellen gegen gleiche Agentien bekannt, stellt sie doch Grundlage und Crux jeder Tumorthherapie dar. Zum anderen liegen bei der Bestrahlung Lymphogranulomatose-Kranker große Teile des lymphatischen Gewebes der Schleimhäute, also des Hauptproduktionsortes von IgA im Strahlenfeld. Parotiszellen, die IgA synthetisieren, scheinen in dieser Funktion durch Zytostatika wenig beeinträchtigt, lag nach den Untersuchungen von GUNZER et al. (110) die Ausscheidungsrate pro Zeiteinheit doch in der gleichen Größenordnung wie im Speichel Gesunder. Allerdings sind das

exkretorische und das sekretorische Immunsystem in ihrer Regulation voneinander unabhängig (110). IgA-Verluste bei Radiatio könnten auch durch Schleimhautläsionen entstehen, die zu einem "Auslaufen" ins Darmlumen anstatt ins Serum führen (42).

Die hohen Spiegel der Immunglobuline bei vielen Tumoren erklären DOSTALOVA et al. (70) mit dem unspezifischen Reiz der das Fremdgewebe umgebenden Entzündung. WAGENER et al. (282) nehmen eine ähnliche Ursache für IgA-Erhöhen an, nämlich neoplastische Mukosainfiltrate. Tatsächlich können Zellabbauprodukte, besonders Bruchstücke von Nukleinsäuren, als Adjuvantien Immunreaktionen stimulieren (127) oder denaturierte Proteine antigene Wirkungen entfalten. Bei langdauernden Entzündungen wie den Hepatitiden sind Ig-Erhöhen unterschiedlichen Ausmaßes so typisch, daß sie von manchen Klinikern als wichtige Aktivitätskriterien der Erkrankung herangezogen werden (116,124,198).

Ein von KRULL und DEICHER angenommener Defekt im System der aus der T-Zell-Population stammenden Helferzellen müßte spezifisch die für die IgM-Produktion zuständigen Zellen treffen (150), denn auch die IgA-Produktion ist T-Zell-abhängig (47,121). Gegen diese Hypothese sprechen in unseren Befunden die geringen Unterschiede im Verlauf zwischen Überlebenden und Verstorbenen, denn mit einer therapiebedingten Besserung der Reaktion vom Spättyp ist auch eine günstige Beeinflussung anderer Funktionen thymusabhängiger Lymphozyten anzunehmen, es sei denn, man sieht im Morbus Hodgkin eine oligoklonale Defektimmunopathie. Wir deuten die auf Seite 60 beschriebenen Resultate nämlich als quantitative, vorwiegend durch ein Mehr an Therapie beeinflusste Reaktion. Bei qualitativen Veränderungen müßten die Verlaufsrichtungen der Kurven verschieden sein.

Die IgM-Ver minderung nach Splenektomie ist Folge der Entfernung eines großen Teils der das Makroglobulin produzierenden Zellen. Da aber auch IgG in etwa demselben Verhältnis in der Milz gebildet wird (127), muß man fragen, warum in diesem Zusammenhang IgG-Ver minderungen so selten beschrieben werden. Eine Möglichkeit stellt eine kompensatorische Proliferation peripherer lymphatischer Gewebe dar, wobei die dortige IgG-Produktion weniger empfindlich auf die toxischen Einflüsse der Therapie reagiert. Eine gewisse Unterstützung erfährt dieser Mechanismus auch hinsichtlich des IgM durch die Befunde von GRAMLICH et al. (105) und die geschilderten Beobachtungen bei Patienten mit Stadium I (s. Seite 58). Diese erhielten nämlich nur zum Teil Chemotherapie, und es wurde auch nie das gesamte Lymphknoten-System, sondern nur dessen supradiaphragmaler Anteil bestrahlt.

Die quantitative Bedeutung der Antikörper-Produktion in der Milz ergibt sich auch aus der Feststellung höherer präoperativer IgG- und IgM-Spiegel bei großen Organen und dem relativ wie absolut stärkeren Abfall in diesen Gruppen nach Splenektomie. IgA zeigt sich vom Milzgewicht nicht beeinflußt. LONGMIRE et al. (162) hatten die IgG-Synthese in Milzen Morbus-Hodgkin-Kranker als stark gesteigert beschrieben, während DIEBOLD et al. (66) keine Unterschiede zu Gesunden fand. Einfluß auf die IgM-Reduktion könnte aber der Verlust eines Systems mit besonderen Kontaktmöglichkeiten zwischen B- und T-Zellen (und eventuell Makrophagen) haben, wie es die Milz darstellt (30). Oft scheint dieses System aber schon vor dem Eingriff gestört zu sein, wie sich aus der mehrfach beschriebenen Verminderung der primären Immunantwort ergibt (3,44,239).

Ob ein Teil der erhöhten IgA- und IgG-Konzentrationen auf das Vorkommen tumorspezifischer und unspezifischer, aber im Gefolge der Erkrankung aufgetretener Antikörper zurückzuführen ist, läßt sich nur mit Hilfe detaillierter Analysen klären. Da einzelne Antikörper nur einen sehr geringen Anteil am Serumspiegel des jeweiligen Immunglobulins haben, müßte eine große Vielfalt davon gebildet werden. Besonderes Interesse verdient dabei die Frage, ob darunter blockierende, ein Enhancement verursachende Antikörper sind. Hierzu bedürfte es unter anderem einer Untersuchung, ob IgG₄-Globuline, die, da sie kein Komplement binden können, nicht zytotoxisch wirken (127), vermehrt sind.

Ein letzter Hinweis auf hypothetische Ursachen der IgA- und IgG-Vermehrung zieht Parallelen zu verschiedenen Defektdysproteinämien im Immunglobulinsystem (Zusammenfassung 173). Hierbei steht einer fehlenden Komponente fast immer die Konzentrationserhöhung einer oder beider anderen gegenüber. Da diese Krankheitsbilder trotz des Fehlens ganzer Ig-Klassen zum Teil asymptomatisch verlaufen können, ist zu vermuten, daß es funktionelle Überschneidungen gibt, die den partiellen Ersatz eines Antikörpers durch einen anderen gleicher Spezifität, aber unterschiedlicher Struktur und biologischer Aufgabe ermöglichen.

Solange eine qualitative Auftrennung der Immunglobuline bei der Lymphogranulomatose nicht durchgeführt wurde bzw. noch an methodischen Problemen scheitert, sind alle oben erwähnten Hypothesen weder beweis- noch widerlegbar. Hier liegt eine der Aufgaben zukünftiger Forschung auf diesem Gebiet.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Arbeit werden die Ergebnisse der explorativen Laparotomie und Splenektomie bei 119 Patienten mit Morbus Hodgkin untersucht.

Indikation zu dem Eingriff war 48 mal das primäre Staging (= 40,3 %), 53 mal (= 44,6 %) ein sekundäres Staging nach bereits längerem Krankheitsverlauf und 18 mal (= 15,1 %) ein Dysspleniesyndrom unterschiedlicher Schwere. Letalität (0 %) und Morbidität (11,8 %) der Operation waren gering; sie rechtfertigen jedenfalls nicht die Ablehnung oder weitgehende Einschränkung dieses Verfahrens.

Aus den neuen Erkenntnissen resultierten in 19 Fällen (= 16 %) Stadienänderungen. Fünfmal handelte es sich dabei um Neueinstufungen in günstigere Stadien, 14 mal um Verschlechterungen. Bei zwei Dritteln dieser 19 Patienten wurde daraufhin auch der Therapieplan geändert.

56 Patienten erhielten im zeitlichen Umfeld der Splenektomie eine stadiengerechte Therapie mit Bestrahlung und/oder Polychemotherapie. Dabei wurden 30 Vollremissionen (= 53,5 %) und 18 Teilremissionen (= 32,1 %) erzielt. Die Remissionserhaltungsquote der in Vollremission gebrachten Kranken beträgt nach fünf Jahren 81,6 %. Die Ergebnisse bei den Patienten, die abweichend vom vorgegebenen Behandlungsplan weniger aggressiv behandelt worden waren, sind fast identisch. Damit sind die in Mainz erzielten Resultate insgesamt denen anderer Zentren sowohl hinsichtlich der Zahl der Vollremissionen als auch deren Dauer vergleichbar.

Im Gefolge der Splenektomie wird häufig eine langanhaltende postoperative Infektgefährdung geschildert. In unserem Patientengut konnten wir eine solche Feststellung nicht tref-

fen. Das Problem scheint dagegen bei Kindern unter sechs Jahren und im Hinblick auf den Verlauf septischer Komplikationen eine große Rolle zu spielen.

Bei 28 Patienten mit zytostatischer Monotherapie vor und DeVITA-Therapie nach Splenektomie wurde der Einfluß der Milzentfernung auf die hämatologische Verträglichkeit der Medikamente untersucht. Postoperativ sanken dabei die Leukozyten- und die Granulozytenwerte signifikant geringer ab. Bei Thrombozyten, Hämoglobinkonzentration, Erythrozyten und Lymphozyten waren keine deutlichen Unterschiede festzustellen.

Weiter wird mit dieser Arbeit die erste Untersuchung über das Verhalten der Immunglobuline bei einem großen Morbus Hodgkin-Kollektiv (106 Patienten) vorgelegt. Berücksichtigt werden Unterschiede einzelner Teilgruppen, der Einfluß von Splenektomie und Therapie. Als weitgehend gesichert können dabei folgende Befunde gelten:

1. Die Serumkonzentrationen von IgA und IgG sind normal oder erhöht. Sie verändern sich im Verlauf der Erkrankung nur unter Therapieeinflüssen; nach Absetzen der Behandlung steigen sie gewöhnlich wieder zum alten Spiegel an.
2. IgM ist zunächst normal und fällt bei längeren Verläufen etwas ab. Es reagiert am empfindlichsten auf Progredienz im Krankheitsgeschehen und auf Therapieeinflüsse.
3. Im Gefolge der Splenektomie kommt es zu einem IgM-Abfall auf subnormale Werte, IgG bleibt dagegen unverändert, und die IgA-Konzentrationen steigen noch über den schon a priori erhöhten Ausgangswert an.
4. Schwere Ig-Mangelzustände kommen fast nur präfinal vor.

Verschiedene Teilkollektive zeigten folgende auffallende Unterschiede:

1. Die Erholungstendenz der Ig-Spiegel nach Splenektomie und Therapie ist bei Frauen wesentlich stärker ausgeprägt als bei Männern.
2. Über 50-jährige haben allgemein höhere Ausgangswerte als jüngere Patienten. Unter Therapie kommt es bei ihnen aber auch zu stärkeren Konzentrationsverminderungen.
3. Längere Krankheitsdauer und Vorbehandlung führten zu niedrigeren Ig-Spiegeln.
4. Histologischer Typ, Krankheitsstadium und Allgemeinsymptome beeinflussen die Immunglobulinwerte wenig oder in schwer interpretierbarer, oft divergierender Weise.

Für all diese Phänomene werden mögliche Mechanismen diskutiert, die aber aus Mangel an immunologischen und serologischen Einzelbefunden größtenteils hypothetisch bleiben müssen.

LITERATUR

- 1) ABERLE, H.G., LUTOLF, U.M., HORST, W.: Radiotherapie des M. Hodgkin
Praxis 64, Bern 1975, 348 - 353
- 2) ADLER, S. et al: Splenectomy for hematologic depression in lymphocytic lymphoma and leukemia.
Cancer 35, Philadelphia 1975, 521 - 528
- 3) AISENBERG, A.C.: Manifestations of immunologic unresponsiveness in Hodgkin's disease.
Cancer Res. 26, Chicago 1966, 1152 - 1160
- 4) AISENBERG, A.C., GOLDMAN, J.M.: Prolongation of survival in Hodgkin's disease.
Cancer 27, Philadelphia 1971, 802 - 805
- 5) AISENBERG, A.C., RAMAN QAZI: Abdominal involvement at the onset of Hodgkin's disease.
Am. J. Med. 57, New York 1974, 870 - 874
- 6) AMIEL, J.-L., SCHNEIDER, M.: Etudes immunologiques dans la maladie de Hodgkin.
Bull. Cancer 58, Paris 1971, 9 - 20
- 7) AUERBACH, R. et al.: The role of the spleen in the development of immune competence in STREILEN, J.W. (ed.): Immuno-aspects of the spleen, NHPC, Amsterd. 1976, 3 - 8
- 8) BAINES, A.H.: Case of Hodgkin's disease: Temporary cure.
Brit. Med. J. 2, London 1890, 1008-1009
- 9) BAUTERS, F. et al.: Résultats statistiques du traitement de la maladie de Hodgkin - A propos de 188 observations.
Lille Med. 19, Lille 1974, 917 - 926
- 10) BEDNARIK, T., CAITHAMLOVA, H.: Zur Frage des erhöhten IgG - Spiegels nach der Splenektomie.
Z. Immun.-Forsch. 141, Stuttgart 1971, 378 - 384
- 11) BEGEMANN, H.: Die Splenektomie bei Lymphogranulomatose-(Hodgkin)-Kranken.
Med. Klinik 70, München 1975, 591 - 598
- 12) BEGENT, R.H.J., WILTSHAW, E.: The effect of splenectomy on the haematologic response to radiotherapy in Hodgkin's disease.
Brit. J. Haematol. 27, Oxford 1974, 331 - 336
- 13) BERARD, C.W. et al.: The relationship of histopathological subtype to clinical stage of Hodgkin's disease in diagnosis.
Cancer Res. 31, Chicago 1971, 1776 - 1785

- 14) BERNARD, J. et al.: Traitement de la maladie de Hodgkin par la vincalcucoblastine à propos de 85 observations. Presse med. 72, Paris 1964, 1471 - 1476
- 15) BILLROTH, T.: Multiple Lymphome. Erfolgreiche Behandlung mit Arsenik. Wiener Med. Wschr. 21, Wien 1871, 1065
- 16) BISNO, A.L., FREEMAN, J.C.: The syndrome of asplenia, pneumococcal sepsis, and disseminated intravascular coagulation. Ann. Intern. Med. 72, Philadelphia 1970, 389 - 393
- 17) BJÖRKHOLM, M. et al.: Immunodeficiency and prognosis in Hodgkin's disease. Acta Med. Scand. 198, Stockholm 1975, 275 - 279
- 18) BOCK, H.-E.: Behandlung auch nicht-leukämischer Erkrankungen, insbesondere der Lymphogranulomatose, mit Urethan nebst Bemerkungen über den Mechanismus der Urethanwirkung. Klin. Wschr. 26, Berlin 1948, 390 - 396
- 19) BONADONNA, G. et al.: Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazole carboxamide versus MOPP. Cancer 36, Philadelphia 1975, 252 - 259
- 20) BOREK, F.: Distribution of sheep red blood cells in tissues of normal and hereditarily spleenless mice. In: STREILEN, J.W. (ed.): Immuno-aspects of the spleen, NHPC, Amsterdam 1976, 435 - 438
- 21) BRACE, K. et al.: Combination radiotherapy and chemotherapy in the treatment of early Hodgkin's disease. Oncology 27, Basel 1973, 484 - 492
- 22) BRAYLAN, R. et al.: Hodgkin's disease - A report from Buenos Aires, Argentina. Cancer 32, Philadelphia 1973, 879 - 886
- 23) BRINITZER, I.: Splenektomie bei Leukämie, Lymphogranulomatose, Myelofibrose und Brill-Symmers'scher Erkrankung. Inaug.-Diss., Mainz 1967
- 24) BRITISH NATIONAL LYMPHOMA INVESTIGATION: Initial treatment of stage IIIA Hodgkin's disease - comparison of radiotherapy with combined chemotherapy. Lancet 2, London 1976, 991 - 995
- 25) BROCK, N., SCHNEIDER, B.: Zur Frage der carcinogenen Wirkung von Krebs-Chemotherapeutica und chemischen Immunsuppressiva. Arzneim.-Forschung (Drug Res.) 21, Aulendorf 1971, 435-443

- 26) BROWN, B.W. Jr.: Introduction.
NCI Monograph 36, Bethesda 1973, 485
- 27) BRUNNER, K.W.: Diskussionsbeitrag, in: STACHER, A.
(Hrsg.): Leukämien und maligne Lymphome, Urban
und Schwarzenberg, Wien 1973, 477
- 28) BRUNTSCH, U. et al.: Primäre und sekundäre explora-
tive Laparotomie und Splenektomie bei Lymphogranulomatose.
DMW 102, Stuttgart 1977, 1799 - 1804
- 29) BUCKLEY, C.E. III, BUCKLEY, E.G., DORSEY, F.C.:
Longitudinal changes in serum immunoglobulin levels
in older human.
Fed. Proc. 33, Bethesda 1974, 2036 - 2039
- 30) BÜRKI, H.: Milz und Antikörperbildung.
Schweiz. med. Wschr. 104, Basel 1974, 1351 - 1360
- 31) BURCHENAL, J.H.: Chemotherapy and radiotherapy -
competitors or partners.
Cancer 22, Philadelphia 1968, 790 - 795
- 32) BURKHARDT, R.: Technische Verbesserungen und Anwendungs-
bereich der Histobiopsie von Knochenmark und Knochen.
Klin. Wschr. 44, Berlin 1966, 326 - 334
- 33) BUTLER, J.J.: Relationship of histological findings to
survival in Hodgkin's disease.
Cancer Res. 31, Chicago 1971, 1770 - 1775
- 34) CANELLOS, G.P. et al.: Combination chemotherapy and
survival in advanced Hodgkin's disease.
Arch. Intern. Med. 131, Chicago 1973, 388 - 390
- 35) CANELLOS, G.P. et al.: Second malignancies compli-
cating Hodgkin's disease in remission.
Lancet 1, London 1975, 947 - 949
- 36) CARBONE, P.P. et al.: Report of the Committee on
Hodgkin's disease staging classification.
Cancer Res. 31, Chicago 1971, 1860 - 1861
- 37) CARBONE, P.P.: Introduction.
NCI Monograph 36, Bethesda 1973, 331
- 38) CARTER, S.K., LIVINGSTON, R.B.: Single - agent therapy
for Hodgkin's disease.
Arch. Intern. Med. 131, Chicago 1973, 377 - 387
- 39) CASEY, E.B. et al.: Vincristine neuropathy - clinical
and electrophysiological observations.
Brain 96/I, London 1973, 69 - 86

- 40) CASSIDY, J.T., NORDBY, G.L., DODGE, H.J.: Biologic variation of human serum Ig concentrations: sex - age specific effects.
J. Chron. Dis. 27, New York 1974, 507 - 516
- 41) CASTELLINO, R.A., BLANK, N.: Roentgenologic aspects of Hodgkin's disease.- Current role of lymphangiography.
NCI Monograph 36, Bethesda 1973, 271 - 276
- 42) CHASKES, S., KINGDON, G.C., BALISH, E.: Serum Ig-levels in humans exposed to therapeutic total - body gamma irradiation.
Radiat. Res. 62, New York 1975, 145 - 158
- 43) CLARET, I., MORALES, L., MONTANER, A.: Immunological studies in the postsplenectomy syndrome.
J. Pediatric Surg. 10, New York 1975, 59 - 64
- 44) COHNEN, G., BRITTINGER, G.: Immunpathologische Veränderungen bei der Lymphogranulomatose.
Blut 23, München 1971, 302 - 319
- 45) COHNEN, G.: T- und B-Lymphozyten bei chronischer lymphatischer Leukämie und Lymphogranulomatose. Elektronenmikroskopische und immunologische Untersuchungen.
Veröff. Pathol., Stuttgart 1975, 1 - 99
- 46) COLEY, W.B.: Hodgkin's disease treated with the mixed toxins of Erysipelas and Bacillus prodigiosus.
Ann. Surg. 47, Philadelphia 1908, 127 - 128
- 47) COOPER, M.D. et al.: Origin, distribution, and differentiation of IgA - producing cells.
Adv. exp. Med. Biol. 45, New York 1974, 13 - 22
- 48) CROIZAT, P. et al.: L'hyperfibrinémie dans la maladie de Hodgkin et les gangliopathies réticulaires malignes.
Presse méd. 66, Paris 1958, 1471
- 49) CROSS, R.M.: Hodgkin's disease: Histological classification and diagnosis.
J. Clin. Pathol. 22, London 1969, 165 - 182
- 50) CURRAN, R.E., JOHNSON, R.E.: Tolerance to chemotherapy after prior irradiation for Hodgkin's disease.
Ann. Intern. Med. 72, Philadelphia 1970, 505 - 509
- 51) CUTLER, S.T., EDERER, F.: Maximum utilisation of the life table in survival.
Ann. Life Insurance Med. 2, Berlin 1964, 9

- 52) D'ALESSANDRO, G.L., TOPI, G.: Values of the IgG, IgA, IgM immunoglobulins and of the fraction C₃ of the complement in 200 normal subjects.
Boll. Ist. Sieroter. Milan 52, Mailand 1973, 405 - 409
- 53) DANIELI, G. et al.: Immunita nel granuloma maligno
Giornale clin. med. 53, Bologna 1972, 179 - 195
- 54) DeLENA, M. et al.: Intensive combination chemotherapy for malignant lymphomas.
In: STACHER, A. (Hrsg.): Leukämien und maligne Lymphome, Urban und Schwarzenberg, Wien 1973, 449 - 456
- 55) DeLENA, M. et al.: Clinical trials with intensive chemotherapy and radiotherapy in Hodgkin's disease.
NCI Monograph 36, Bethesda 1973, 403 - 420
- 56) DENTON, P.M.: Immune responsiveness in Hodgkin's disease.
Brit. J. Cancer 28 (Suppl. 1), London 1973, 119 - 127
- 57) DESSER, R.K., ULTMANN, J.E.: Editorial: Risk of severe infections in patients with Hodgkin's disease or lymphoma after diagnostic laparotomy and splenectomy.
Ann. Intern. Med. 77, Philadelphia 1972, 143 - 148
- 58) DeVITA, V.T. Jr. et al.: Intensive combination chemotherapy and x-irradiation in the treatment of Hodgkin's disease.
Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 6, Chicago 1965, 15
- 59) DeVITA, V.T. Jr., SERPICK, A.A., CARBONE, P.P.: Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease.
Ann. Intern. Med. 73, Philadelphia 1970, 881 - 895
- 60) DeVITA, V.T. Jr. et al.: Peritoneoscopy in the staging of Hodgkin's disease.
Cancer Res. 31, Chicago 1971, 1746- 1750
- 61) DeVITA, V.T. Jr., CARBONE, P.P.: Chemotherapeutic implications of staging in Hodgkin's disease.
Cancer Res. 31, Chicago 1971, 1838 - 1844
- 62) DeVITA, V.T. Jr., CANELLOS, G.P., MOXLEY, J.H.: A decade of combination chemotherapy of advanced Hodgkin's disease.
Cancer 30, Philadelphia 1972, 1495 - 1504
- 63) DeVITA, V.T. Jr.: Combined drug treatment of Hodgkin's disease: Remission induction, remission duration, and survival: an appraisal.
NCI Monograph 36, Bethesda 1973, 373 - 380

- 64) DeVITA, V.T. Jr. et al.: Intensive Chemotherapy for Hodgkin's disease: Long - term complications.
NCI Monograph 36, Bethesda 1973, 447 - 454
- 65) DiBE LLA, N.J., BLOM, J., SLAWSON, R.G.: Splenectomy and hematologic tolerance to irradiation in Hodgkin's disease.
Radiology 107, Chicago 1973, 195 - 200
- 66) DIEBOLD, J., CAMILLERI, J.P. TRICOT, G.: Le tissu lymphoïde splénique au cours de la maladie de Hodgkin.
Sem. Hôp. Paris 50, Paris 1974, 2589 - 2597
- 67) DÖRKEN, B., LENHARD, V.: Die Immunreaktivität bei Patienten mit M. Hodgkin.
Med. Mschr. 28, Stuttgart 1974, 160 - 165
- 68) DORFMAN, R.F.: Formal discussion of Robert F. Lukes' paper "Criteria for involvement of lymph node, bone marrow, spleen, and liver in Hodgkin's disease."
Cancer Res. 31, Chicago 1971, 1768 - 1769
- 69) DORFMAN, R.F.: Relationship of histology to site in Hodgkin's disease.
Cancer Res. 31, Chicago 1971, 1786 - 1793
- 70) DOSTALOVA, O. et al.: Serum immunoglobulin levels in cancer patients.- II. Serum immunoglobulin and stage of tumor progress.
Neoplasma 23, Bratislava 1976, 95 - 102
- 71) DURANT, J.R.: Treatment of Hodgkin's disease: With what and by whom?
Ann. Intern. Med. 73, Philadelphia 1970, 1033 - 1035
- 72) ELL, P.J. et al.: An assessment of the value of spleen scanning in the staging of Hodgkin's disease.
Brit. J. Radiol. 48, London 1975, 590 - 593
- 73) ERICKSON, W.D., BURGERT, E.O., LYNN, H.B.: The hazard of infection following splenectomy in children.
Amer. J. Dis. Child. 116, Chicago 1968, 1 - 12
- 74) FABRI, P.J. et al.: A quarter century with splenectomy.
Arch. Surg. 108, Chicago 1974, 569 - 575
- 75) FAZEKAS, J.T., COX, J.D., TURNER, W.M.: Irradiation of stage I and II Hodgkin's disease.
Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med. 123, Springfield 1975, 154 - 162
- 76) FAZIO, M. et al.: Il comportamento delle immunoglobuline sieriche in pazienti trattati con metil-idrazina.
Minerva Med. 65, Turin 1974, 1149 - 1153

- 77) FELLINGER, K. et al.: Gleichzeitige Behandlung mit Nitrogen mustard und ACTH bei neoplastischen Erkrankungen des lymphatischen Systems.
Wien. Klin. Wschr. 63, Wien 1951, 572 - 573
- 78) FERGUSON, D.J. et al.: Surgical experience with staging laparotomy in 125 patients with lymphoma
Arch. Intern. Med. 131, Chicago 1973, 356 - 361
- 79) FERNET, Ch.: Sur un nouveau cas de lymphadénome du cou et du médiastin traité par les injections de naphthol camphré.
Bull. et Mém. Soc. Méd. d. Hôp. de Paris 15, Paris 1898, 660 - 674
- 80) FINCH, E.B.: A case of Hodgkin's disease successfully treated by the x-ray.
J. of Cut. Dis. incl. Syphilis 21, New York 1903, 562 - 564
- 81) FINLAND, M.: Serious infections in splenectomized children.
Pediatrics 27, Springfield 1961, 689 - 691
- 82) FIOCCHI, C.: Quantitation of immunoglobulins in hereditarily asplenic mice. In: STREILEN, J.W. (ed.): Immunoaspects of the spleen, MHPC, Amsterdam 1976, 427 - 434
- 83) FISCHER, J.: Diskussionsbeitrag, in: LENNERT, K., HARMS, D. (Hrsg.): "Die Milz", Springer, Berlin 1970, 420
- 84) FISCHER, M. et al.: Zur Therapie des M. Hodgkin. Gegenüberstellung der Ergebnisse mit dem DeVITA-Programm und verschiedenen Zweifach-Kombinationen in Abhängigkeit vom histologischen Typ in STACHER, A. (Hrsg.): Leukämie und maligne Lymphome, Urban und Schwarzenberg, Wien 1973, 463 - 467
- 85) FLETCHER, M.P., IKEDA, R.M., GERSWIN, M.E.: Oncogenesis in congenitally asplenic mice, in: STREILEN, J.W. (ed.): Immunoaspects of the spleen, NHPC, Amsterdam 1976, 377-388
- 86) FREI, E. III et al.: Approaches to improving the chemotherapy of Hodgkin's disease.
Cancer Res. 26, Chicago 1966, 1284 - 1289
- 87) FREI, E. III et al.: Combination chemotherapy in advanced Hodgkin's disease.
Ann. Intern. Med. 79, Philadelphia 1973, 376 - 382
- 88) FREI, E. III: Status and perspectives in chemotherapy of Hodgkin's disease.
Arch. Intern. Med. 131, Chicago 1973, 439 - 445
- 89) FREI, E. III: Combination chemotherapy.
Proc. Roy. Soc. Med. 67, London 1974, 425 - 436

- 90) FÜLLE, H.H., PRIBILLA, W.: Explorative Laparotomie und Splenektomie bei Lymphogranulomatose.
Schweiz. Med. Wschr. 104, Basel 1974, 413 - 420
- 91) FULLER, L.M.: Stage II Hodgkin's disease.
Radiology 109, Chicago 1973, 429 - 435
- 92) GAINES, J.D., GILMER, M.A., REMINGTON, J.S.: Deficiency of lymphocyte antigen recognition in Hodgkin's disease.
NCI Monograph 36, Bethesda 1973, 117 - 122
- 93) GALLITZ, T. et al.: Zur prognostischen Beurteilung beim akuten Myokardinfarkt.
Verh. dtsche. Ges. Inn. Med. 80, München 1974, 1048 - 1051
- 94) GAMBLE, J.F. et al.: Combined chemotherapy.
Arch. Intern. Med. 131, Chicago 1973, 435 - 438
- 95) GEHRMANN, G.: Milz und normaler Thrombozytenhaushalt.
In: LENNERT, K., HARMS, D. (Hrsg.): Die Milz.
Springer, Berlin 1970, 276 - 284
- 96) GERHARTZ, H.: Verlängert die zytostatische Therapie die Lebenserwartung der Hämoblastosen? In: STACHER, A. (Hrsg.): Chemo- und Immunotherapie der Leukosen und malignen Lymphome, Bohmann-Verlag, Wien 1969, 439 - 451
- 97) GILBERT, R.: La roentgenthérapie de la granulomatose maligne.
J. de radiol. et d'électrol. 9, Paris 1925, 509 - 514
- 98) GILMAN, A., PHILIPS, F.S.: The biological actions and therapeutic applications of the B-Chloroethyl-Amines and Sulfides.
Science 103, Washington 1946, 409 - 415
- 99) GLATSTEIN, E. et al.: The value of laparotomy and splenectomy in the staging of Hodgkin's disease.
Cancer 24, Philadelphia 1969, 709 - 718
- 100) GLEES, J.P. et al.: The accuracy of lymphography in Hodgkin's disease.
Clin. Radiol. 25, Edinburgh 1974, 5 - 11
- 101) GLICKSMAN, A.S.: Acute and late reactions to irradiation in the treatment of Hodgkin's disease.
Arch. Intern. Med. 131, Chicago 1973, 369 - 377
- 102) GOFFINET, R.D.; GLATSTEIN, E.J., THOMAS, C.M.: Herpes-Zoster-varicella infections and lymphoma.
Ann. Intern. Med. 76, Philadelphia 1972, 235 - 240
- 103) GOLDMAN, J.M., DAWSON, A.A.: Combination chemotherapy for advanced resistant Hodgkin's disease.
Lancet 2, London 1975, 1224 - 1227

- 104) GOLDSMITH, M.A., CARTER, S.K.: Combination chemotherapy for advanced Hodgkin's disease.
Cancer 33, Philadelphia 1974, 1 - 7
- 105) GRAMLICH, F., FISCHER, J., BLANK, H.: Immunglobuline und Intracutanteste nach Splenektomie, in: LENNERT, K., HARMS, D. (Hrsg.): Die Milz, Springer, Berlin 1970, 401 - 405
- 106) GROSS, R.: Diskussionsbeitrag, in: LENNERT, K., HARMS, D. (Hrsg.): Die Milz, Springer, Berlin 1970, 419
- 107) GROSS, R., FRIEDMANN, G.: Klinik und Differentialdiagnose der Lymphogranulomatose.
Internist 15, Berlin 1974, 71 - 78
- 108) GRUNDMANN, E.: Die Rolle der Lymphozyten bei der Wahrung der individuellen Integrität.
Verh. dtische. Ges. Inn. Med. 79, München 1973, 118 - 129
- 109) GRUNDMANN, E., FRITZSCHE, R.: Zur Pathologie des behandelten M. Hodgkin.
DMW 99, Stuttgart 1974, 269 - 273
- 110) GUNZER, U. et al.: Immunglobulinsekretionsleistung bei splenektomierten und nicht splenektomierten Patienten mit M. Hodgkin, gemessen im Speichel.
Verh. dtische. Ges. Inn. Med. 80, München 1974, 1596 - 1599
- 111) HAMILTON-FAIRLEY, G.: The use of different drugs and combinations in the treatment of Hodgkin's disease.
Ser. Haemat. 6, Kopenhagen 1973, 196 - 201
- 112) HAMILTON-FAIRLEY, G.: Diskussionsbeitrag.
NCI Monograph 36, Bethesda 1973, 327
- 113) HECKNER, F.: Cytologie und Klinik der Lymphogranulomatose.
Erg. Inn. Med. N.F. 10, Berlin 1958, 512 - 593
- 114) HEIDENBERG, W.J., LUPOVITCH, A., TARR, N.: "Pulseless disease" complicating Hodgkin's disease: a case apparently caused by radiotherapy.
JAMA 195, Chicago 1966, 488 - 491
- 115) HEIMPEL, H.: Die Milz bei hämolytischen Anämien in LENNERT, K., HARMS, D. (Hrsg.): Die Milz, Springer, Berlin 1970, 251 - 265
- 116) HENNING, H., SECKFORT, H.: Fraktionierung der Immunglobuline des Serums Leberkranker mittels der einfachen radialen Immundiffusion ("Partigen-Test").
Med. Klinik 69, München 1974, 1587 - 1592

- 117) HERSH, E.E.: Immunosuppressive agents (chapter 28) in SARTORELLI, A.C., JOHNS, D.E. (Hrsg.): Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Band XXXVIII/1, Springer, Berlin 1974, 577 - 618
- 118) HEWSON, A.: Report of a case of cervical lymphadenoma treated by the application of earth.
Med. News 12, Philadelphia 1882, 470 - 472
- 119) HITTMAIR, A.: Hyper- und Dyssplenismus, in: LENNERT, K., HARMS, D. (Hrsg.): Die Milz, Springer, Berlin 1970, 330 - 335
- 120) HODGKIN, T.: On some morbid appearances of the absorbent glands and the spleen.
Medico-Chirurgical Transactions 17, London 1832, 68 - 114
- 121) HONG, R.: Secretory IgA: an adolescent coming of age.
Adv. exp. Med. Biol. 45, New York 1974, 409 - 414
- 122) HOOGSTRATEN, B. et al.: Combination chemotherapy-radiotherapy for stage III Hodgkin's disease.
Arch. Intern. Med. 131, Chicago 1973, 424 - 428
- 123) HORAK, W., KÜHBÖCK, J., THUMB, N.: Serumspiegel der Immunglobuline unter intensiver zytostatischer Therapie.
Wien. Z. Inn. Med. 54, Wien 1973, 276 - 282
- 124) HRNCIR, Z. et al.: Effect of ageing on the levels of the main classes of serum immunoglobulins in active chronic hepatitis and in clinically healthy subjects.
Rev. Czech. Med. 19, Prag 1973, 215 - 222
- 125) HUBER, H., HUBER, Ch., MICHLMAYR, G.: Immunpathologie bei lymphatischen Systemerkrankungen.
Verh. dtische. Ges. Inn. Med. 79, München 1973, 1159 - 1167
- 126) HUGULEY, C.M. et al.: A comparison of nitrogen mustard, vincristine, procarbazine, and prednisone (MOPP) vs. nitrogen mustard in advanced Hodgkin's disease.
Cancer 36, Philadelphia 1975, 1227 - 1240
- 127) HUMPHREY, J.H., WHITE, R.G.: Kurzes Lehrbuch der Immunologie.
Thieme, Stuttgart 1972, 3. Aufl.
- 128) HUTCHISON, G.: Formal discussion of Brian MacMahon's paper "Epidemiological considerations of staging in Hodgkin's disease".
Cancer Res. 31, Chicago 1971, 1858 - 1859
- 129) HUTCHISON, G.B.: Criteria of cure: Statistical considerations.
NCI Monograph 36, Bethesda 1973, 561 - 566

- 130) JACQUILLAT, C. et al.: Die Polychemotherapie des M. Hodgkin.
DMW 100, Stuttgart 1975, 785 - 790
- 131) JACQUILLAT, C. et al.: Approche du pronostic de la maladie de Hodgkin par l'analyse factorielle des correspondances.
Nouv. Presse Méd. 3, Paris 1975, 2185
- 132) JEDRZEJCNAC, W.W. et al.: Patterns of changes in peripheral blood composition in the course of combination chemotherapy of cancer.
Strahlentherapie 152, München 1976, 469 - 476
- 133) JELLIFFE, A.M.: Invited discussion: Value of fluctuations in the serum copper level in the control of patients with Hodgkin's disease.
NCI Monograph 36, Bethesda 1973, 325 - 326
- 134) JESSUP, M.M. et al.: The splenic influence on BCG-mediated therapy in a syngeneic guinea pig tumor model, in: STREILEN, J.W. (ed.): Immuno-aspects of the spleen NHPC, Amsterdam 1976, 391 - 398
- 135) JOHNSON, R.E., GLOVER, M.K., MARSHALL, S.K.: Results of radiation therapy and implications for the clinical staging of Hodgkin's disease.
Cancer Res. 31, Chicago 1971, 1834 - 1837
- 136) JOHNSON, R.E. et al.: Correlation between abnormal baseline liver tests and long - term clinical course in Hodgkin's disease.
Cancer 33, Philadelphia 1974, 1123 - 1126
- 137) JUNGI, W.F. et al.: Die Rolle der Splenektomie im Rahmen der Stadienabklärung bei malignen Lymphomen.
Schweiz. med. Wschr. 104, Basel 1974, 569 - 575
- 138) KAPLAN, H.S.: Formal discussion of F. Teillet et al's paper "Reappraisal of clinical and biological signs in staging of Hodgkin's disease".
Cancer Res. 31, Chicago 1971, 1730
- 139) KAPLAN, H.S.: Hodgkin's disease.
Harvard University Press, Cambridge (Mass.) 1972
- 140) KAPLAN, H.S. et al.: Staging laparotomy and splenectomy in Hodgkin's disease: Analysis of indications and patterns of involvement in 285 consecutive, unselected patients.
NCI Monograph 36, Bethesda 1973, 291 - 302
- 141) KAPLAN, H.S., ROSENBERG, S.A.: Current status of clinical trials: Stanford experience, 1962 - 72.
NCI Monograph 36, Bethesda 1973, 363 - 372

- 142) KAPLAN, H.S., STEWART, R.J.: Complications of intensive megavolt radiotherapy for Hodgkin's disease.
NCI Monograph 36, Bethesda 1973, 439 - 444
- 143) KAPLAN, H.S.: Survival and relapse rates in Hodgkin's disease: Stanford experiences 1961 - 71.
NCI Monograph 36, Bethesda 1973, 487 - 496
- 144) KAPP, S., PRELLWITZ, W., MÜLLER, D.: Vergleichende Methoden zur quantitativ immunologischen Bestimmung von Normbereichen der Immunglobuline G, A, M, des Haptoglobins und Transferrins mit Hilfe der automatisierten Immunpräzipitationsreaktion.
Verh. dtsche. Ges. Inn. Med. 80, München 1974, 1577 - 1580
- 145) KARNOFSKY, D.A.: Meaningful clinical classification of therapeutic responses to anticancer drugs.
Clin. Pharmacol. Ther. 2, St. Louis 1961, 709 - 712
- 146) KAWARADA, Y. et al.: Staging laparotomy for Hodgkin's disease.
Ann. Surg. 42, Philadelphia 1976, 332 - 345
- 147) KING, H., SHUMACKER, H.B.: Splenic Studies; susceptibility to infection after splenectomy performed in infancy.
Ann. Surg. 136, Philadelphia 1952, 239 - 242
- 148) KLEIN, H.O.: Chemotherapie maligner Tumoren und akuter Leukosen.
Fortschr. Med. 90, Gauting 1972, 369 - 374
- 149) KOHOUT, J.: Immunologische Ausfälle vom Spättyp bei malignen Lymphomen, in: STACHER, A. (Hrsg.): Chemo- und Immunotherapie der Leukosen und malignen Lymphome, Bohmann-Verlag, Wien 1969, 520 - 524
- 150) KRULL, P., DEICHER, H.: Primäre Antikörperbildung bei Patienten mit malignen lymphatischen Systemerkrankungen und metastasierenden Tumoren.
Z. Immun.-Forsch. 145, Stuttgart 1973, 70 - 77
- 151) KUN, L.F., JOHNSON, R.E.: Hematologic and Immunologic status in Hodgkin's disease 5 years after radical radiotherapy.
Cancer 36, Philadelphia 1975, 1912 - 1916
- 152) LACHER, M.J., DURANT, J.R.: Combined vinblastine and chlorambucil therapy of Hodgkin's disease.
Ann. Intern. Med. 62, Lancaster 1965, 468 - 476
- 153) LAGARDE, C. et al.: Intérêt d'une chimiothérapie complémentaire de la radiothérapie dans les stades I et II de la maladie de Hodgkin.
Bull. Cancer 62, Paris 1975, 1 - 10
- 154) LAMY, J., TITECA, C., WEILL, J.: Valeurs de référence des IgA sériques humaines.
Ann. biol. clin. 32, Paris 1974, 529 - 532

- 155) LAURIA, F. et al.: Polichemioterapia (MOPP) in 60 casi di linfoma di Hodgkin.
Haematologica (Pavia) 60, Pavia 1975, 73 - 84
- 156) LAWKOWICZ, W. et al.: Influence of splenectomy on serum immunoglobulin levels in human patients.
Arch. Immunol. Therap. Exp. 22, Warszawa 1974, 711 - 718
- 157) LAWSON, G.B., THOMAS, E.A.: A case of Hodgkin's disease treated with benzene.
JAMA 61, Chicago 1913, 2157
- 158) LENHARD, R.E.: Eastern Cooperative Oncology Group Studies.
Arch. Intern. Med. 131, Chicago 1973, 418 - 423
- 159) LENNERT, K., MOHRI, N.: Histologische Klassifizierung und Vorkommen des M. Hodgkin.
Internist 15, Berlin 1974, 57 - 65
- 160) LENNERT, K.A., KOLLMAR, M., SCHMIDT, G.: Verhalten der Immunglobuline G, A und M, des Alpha-1-Antitrypsins und Alpha-2-Makroglobulins nach Splenektomie im Kindesalter.
Münch. med. Wschr. 115, München 1973, 1979 - 1984
- 161) LI, J.G.: The leukocytopenic effect of focal splenic x-irradiation in leukemic patients.
Radiology 80, Chicago 1963, 471 - 476
- 162) LONGMIRE, R.L. et al.: In vitro splenic IgG synthesis in Hodgkin's disease.
New Engl. J. Med. 289, Boston 1973, 763 - 766
- 163) LOWDON, A.G.R. et al.: Risk of serious infection following splenectomy.
Brit. Med. J. 1, London 1966, 446 - 450
- 164) LOWENBRAUN, S. et al.: Diagnostic laparotomy and splenectomy for staging Hodgkin's disease.
Ann. Intern. Med. 72, Chicago 1970, 655 - 663
- 165) LOWENBRAUN, S., RAMSEY, H.E., SERPICK, A.A.: Splenectomy in Hodgkin's disease for splenomegalia, cytopenias, and intolerance to myelosuppressive chemotherapy.
Am. J. Med. 50, New York 1971, 49 - 55
- 166) LOZZIO, B.B. et al.: A cell homeostatic regulator isolated from mammalian spleens.
In: STREILEN, J.W. (ed.): Immuno-aspects of the spleen
NHPC, Amsterdam 1976, 263 - 276

- 167) LUCE, J.K. et al.: Chemotherapy of Hodgkin's disease
Arch. Intern. Med. 131, Chicago 1973, 391 - 395
- 168) LUKES, R.J.: Relationship of histological features
to clinical stages in Hodgkin's disease.
Am. J. Roentgenol. 90, New York 1963, 944 - 955
- 169) LUKES, R.J. et al.: Report of the nomenclature committee.
Cancer Res. 26, Chicago 1966, 1311
- 170) LUKES, R.J.: Criteria for involvement of lymph nodes,
bone marrow, spleen, and liver in Hodgkin's disease.
Cancer Res. 31, Chicago 1971, 1755 - 1767
- 171) MacMAHON, B.: Epidemiological considerations of staging
in Hodgkin's disease.
Cancer Res. 31, Chicago 1971, 1854 - 1857
- 172) MAERE: Effets de la thyroïdine à haute dose ainsi
que son action présumée dans un cas de lymphome.
Ann. Soc. de méd. de Gand 75, 1896, 212 - 215
- 173) MÄRKI, H.H.: Eiweißstoffwechsel, in: SIEGENTHALER, W.
(Hrsg.) Klinische Pathophysiologie, 2. Aufl., Thieme,
Stuttgart 1973
- 174) MANCINI, G., CARBONARA, A.D., HEREMANS, J.F.: Immuno-
chemical quantitation of antigens by single radial
immunodiffusion.
Immunochemistry 2, Oxford 1965, 235 - 254
- 175) MARKS, J.E.: Extended mantle radiotherapy in Hodgkin's
disease and malignant lymphoma.
Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med. 121,
Springfield 1974, 772 - 788
- 176) MATHE, G., TUBIANA, M.: The development of ideas on
the natural history and the therapy of Hodgkin's disease.
Ser. Hemat. 6, Kopenhagen 1973, 5 - 19
- 177) MAYR, A.C. et al.: Nebenwirkungen der Zytostatika.
Schweiz. med. Wschr. 103, Basel 1973, 1252 - 1255
- 178) McELWAIN, T.J. et al.: Combination chemotherapy in
advanced and recurrent Hodgkin's disease.
NCI Monograph 36, Bethesda 1973, 395 - 402
- 179) McMILLAN, R., YELENOSKY, R.J., LONGMIRE, R.L.: Anti-
platelet antibody production by the spleen and bone
marrow in immune thrombocytopenic purpura in STREILEN,
J.W. (ed.): Immuno-aspects of the spleen, NHPC,
Amsterdam 1976, 227 - 234

- 180) MELLBYE, O.J.: Spleen and immunity. In: LENNERT, K., Harms, D. (Hrsg.): Die Milz, Springer, Berlin 1970, 139 - 144.
- 181) MELLON, R.R.: Cultural and vaccine results in a case of Hodgkin's disease.
Am J. of the Med. Sciences 150, Philadelphia 1915, 245 - 25
- 182) Milder, M.S. et al.: Liver-spleen scan in Hodgkin's disease.
Cancer 31, Philadelphia 1973, 826 - 834
- 183) MITCHELL, R., PETERS, M.V.: Lymph node biopsy during laparotomy for the staging of Hodgkin's disease.
Ann. Surg. 178, Philadelphia 1973, 698 - 702
- 184) MITROU, P.S., FISCHER, M., MARTIN, H.: Unreife Leukämien im Krankheitsverlauf des M. Hodgkin.
DMW 99, Stuttgart 1974, 1596 - 1597
- 185) MONDORF, W., LENNERT, K.A., KOLLMAR, M.: Zur Immunglobulinbildung in der menschlichen Milz. In: LENNERT, K., HARMS, D. (Hrsg.): Die Milz, Springer, Berlin 1970, 162 - 165
- 186) MONFARDINI, S. et al.: Herpes zoster - varicella infection in malignant lymphoma.- Influence of splenectomy and intensive treatment.
Eur. J. Cancer 11, Oxford 1975, 51 - 57
- 187) MOORE, M.R. et al.: Sequential radiotherapy and chemotherapy in the treatment of Hodgkin's disease.
Ann. Intern. Med. 77, Philadelphia 1972, 1 - 9
- 188) MOORE, M.R. et al.: MOPP chemotherapy for advanced Hodgkin's disease.
Cancer 32, Philadelphia 1973, 52 - 60
- 189) MORGENFELD, M.L. et al.: Combined cyclophosphamid, vincristine, procarbazine, and prednisone (COPP) therapy of malignant lymphoma.
Cancer 36, Philadelphia 1975, 1241 - 1249
- 190) MUSSHOF, K.: Survival and relapse data in Hodgkin's disease: Freiburg im Breisgau 1948 - 69.
NCI Monograph 36, Bethesda 1973, 531 - 540
- 191) MUSSHOF, K., SLANINA, J.: Die Strahlenbehandlung der Lymphogranulomatose.
Internist 15, Berlin 1974, 85 - 92
- 192) NIXON, D.W., AISENBERG, A.C.: Fatal Haemophilus influenzae sepsis in an asymptomatic splenectomized Hodgkin's disease patient.
Ann. Intern. Med. 77, Philadelphia 1972, 69 - 71

- 193) NIXON, D.W., AISENBERG, A.C.: Combination chemotherapy of Hodgkin's disease.
Cancer 33, Philadelphia 1974, 1499 - 1504
- 194) NOLTENIUS, H.: Die Funktion der Milz im Rahmen des RES in LENNERT, K., HARMS, D. (Hrsg.): Die Milz, Springer, Berlin 1970, 145 - 161
- 195) OBRECHT, P., zitiert bei SEGNER, M. et al.: Untersuchungen zur Beurteilung von Aktivität und Prognose beim M. Hodgkin. In: STACHER, A. (Hrsg.): Leukämien und maligne Lymphome, Urban und Schwarzenberg, Wien 1973, 273 - 281
- 196) O'CONNELL, J.M. et al.: Staging laparotomy in Hodgkin's disease.
Am. J. Med. 57, New York 1974, 86 - 91
- 197) O'GRADY, L.F., LEWIS, J.P.: Splenectomy and radiation sensitivity.
Exp. Hemat. 1, Kopenhagen 1973, 215 - 221
- 198) ORTMANS, H. et al.: Die diagnostische Bedeutung der Immunglobulinbestimmung bei chronischen Lebererkrankungen.
Münch. med. Wschr. 117, München 1975, 1681 - 1688
- 199) PANETTIERE, F., COLTMAN, C.A.: Splenectomy effects on chemotherapy in Hodgkin's disease.
Arch. Intern. Med. 131, Chicago 1973, 362 - 368
- 200) PANETTIERE, F., COLTMAN, C.A., DELANEY, F.C.: Splenectomy, chemotherapy, and survival in Hodgkin's disease.
Arch. Intern. Med. 137, Chicago 1977, 341 - 343
- 201) PARMIGIANI, G. et al.: Immunoglobuline nei linfomi: dosaggi quantitativi rilevamente di alterazioni disanaboliche molecolari.
Ann. Sclavo 14, Siena 1972, 85 - 98
- 202) PASQUALINI, C.D., COLMERAUER, M.E.M.: Tumor enhancement in absence of spleen.
In: STREILEN, J.W. (ed.): Immuno-aspects of the spleen NHPC, Amsterdam 1976, 415 - 419
- 203) PATAKFALVI, A. et al.: Untersuchungen über die humoralen und zellulären immunologischen Abwehrreaktionen bei der Lymphogranulomatose.
Folia haematologica 96, Leipzig 1971, 59 - 67
- 204) PATCHESKY, A.S. et al.: Hodgkin's disease: A clinical and pathological study of 235 cases.
Cancer 32, Philadelphia 1973, 150 - 161

- 205) PEMSEL, H.K. et al.: Ergebnisse der Strahlenbehandlung des M. Hodgkin.
Strahlentherapie 146, München 1973, 251 - 258
- 206) PETERS, V.: The need for a new clinical classification in Hodgkin's disease: Keynote address.
Cancer Res. 31, Chicago 1971, 1713 - 1722
- 207) PETERS, V.: The evaluation of the radiotherapeutic concept in Hodgkin's disease.
Ser. Hemat. 6, Kopenhagen 1973, 117 - 138
- 208) PIRO, A.J., HELLMAN, S., MOUNONEY, W.C.: The influence of laparotomy on management decisions in Hodgkin's disease.
Arch. Intern. Med. 130, Chicago 1972, 844 - 848
- 209) PLESNICAR, S.: Correlation between gamma globulin levels, immunoglobulin IgG, IgA, and IgM concentrations in blood serum.
Acta med. iug. 27, Zagreb 1973, 427 - 433
- 210) PÖTTGEN, W.: Die moderne Theorie des Hypersplenismus auf der Grundlage zellkinetischer Befunde.
DMW 97, Stuttgart 1972, 1100 - 1102
- 211) PROSNITZ, L.R. et al.: Low dose radiation therapy and combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease.
Radiology 107, Chicago 1973, 187 - 193
- 212) PUSEY, W.A.: Cases of sarcoma and of Hodgkin's disease treated by exposures to X-rays: a preliminary report.
JAMA 38, Chicago 1902, 166 - 169
- 213) RAPPAPORT, H. et al.: Clinical and biological significance of vascular invasion in Hodgkin's disease.
Cancer Res. 31, Chicago 1971, 1794 - 1798
- 214) RAPPAPORT, H. et al.: Report of the committee on histopathological criteria contributing to staging in Hodgkin's disease.
Cancer Res. 31, Chicago 1971, 1864 - 1865
- 215) RATHER, L.J.: Who discovered the pathognomonic giant cell of Hodgkin's disease?
In: NEIMAN et al.: Hodgkin's disease II; Pathological considerations, MSS information corporation, New York 1974, 67 - 76
- 216) RAVRY, M. et al.: Serious infections after splenectomy for the staging of Hodgkin's disease.
Ann. Intern. Med. 77, Philadelphia 1972, 11 - 14
- 217) RAY, G.R., WOLF, P.H., KAPLAN, H.S.: Value of laboratory indicators of Hodgkin's disease: preliminary results.
NCI Monograph 36, Bethesda 1973, 315 - 324

- 218) RECLUS, P.: Traitement du lymphadénome cervical par l'arsénic à haute dose.
Gaz. hebdomadaire de médecine. 26, Paris 1889, 753 - 757
- 219) REED, D.: On the pathological changes in Hodgkin's disease: With special reference to its relation to tuberculosis.
Johns Hopkins Hosp. Rep. 10, Boston 1902, 133 - 196
- 220) REIFFERSCHIED, M.: Chirurgie.
3. Auflage, Thieme, Stuttgart 1974
- 221) REPORT OF THE BRITISH NATIONAL LYMPHOMA INVESTIGATION: Value of prednisone in combination chemotherapy of stage IV Hodgkin's disease.
British Medical Journal. 3, London 1975, 413 - 414
- 222) RHOADS, C.P.: Nitrogen mustard in the treatment of neoplastic disease.
JAMA 131, Chicago 1946, 656 - 658
- 223) RICHELLOT, L.G.: Sur le traitement des adénites chroniques simples par les injections interstitielles de teinture de iode.
Union médicale. 34, Paris 1882, 913 - 916
- 224) RIEHM, H., GADNER, H., WELTE, K.: Die West-Berliner Studie zur Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie des Kindes - Erfahrungsbericht nach 6 Jahren.
Klin. Pädiatrie. 189, Stuttgart 1977, 89 - 102
- 225) ROSENBERG, S.A.: A critique of the value of laparotomy and splenectomy in the evaluation of patients with Hodgkin's disease.
Cancer Research. 31, Chicago 1971, 1737 - 1740
- 226) ROSENBERG, S.A.: Combination chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease.
Cancer 30, Philadelphia 1972, 1505 - 1510
- 227) ROSENTHAL, E.: Nitrogen mustard therapy combined with splenectomy.
Lancet 1, London 1948, 408
- 228) ROSENTHAL, S., KAUFMAN, S.: Vincristine neurotoxicity
Brain 96/I, London 1973, 69 - 86
- 229) ROSNER, F., GRÜNWARD, H.: Hodgkin's disease and acute leukemia.
American Journal of Medicine. 58, New York 1975, 339 - 353
- 230) ROTHBERG, E.M. et al.: Immuno-aspects of the spleen following oral and parenteral immunization to a soluble protein antigen, in: STREILEN, J.W. (ed.): Immuno-aspects of the spleen, NHPC, Amsterdam 1976, 171 - 180

- 231) ROUX, A.Y.: Die Behandlung der Lymphogranulomatose (M. Hodgkin) mit Vincaläuboblastin.
Inaugural-Dissertation, Mainz 1966
- 232) ROUX, A.Y. et al.: Die Häufigkeit von Infektionen nach Splenektomie, insbesondere bei malignen Lymphomen.
Verh. dtische. Ges. Inn. Med. 80, München 1974, 1513 - 1515
- 233) ROYSTER, R.L., WASSUM, J.A., KING, E.R.: An evaluation of the effect of splenectomy in Hodgkin's disease in patients undergoing extended field or total lymph-node irradiation.
Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med. 120, Springfield 1974, 521 - 530
- 234) ROZMAN, C. et al.: The value of laparotomy and splenectomy in the staging of 56 patients with Hodgkin's disease.
Acta Haemat. 50, Basel 1973, 321 - 328
- 235) RUSSELL, J.L., GOLUB, E.S.: Altered T cell function in asplenic mice. In: STREILEN, J.W. (ed.): Immuno-aspects of the spleen, NHPC, Amsterdam 1976, 185 - 192
- 236) SAILER, D., LUTZ, H., HARTWICH, G.: Quantitative Immunglobulinbestimmung (IgA, IgG, IgM) bei Lymphogranulomatose.
Verh. dtische. Ges. Inn. Med. 79, München 1973, 508 - 510
- 237) SALZMAN, J.R., KAPLAN, H.S.: Effect of prior splenectomy on hematologic tolerance during total lymphoid radiotherapy of patients with Hodgkin's disease.
Cancer 27, Philadelphia 1971, 471 - 478
- 238) SAY, C. et al.: Prognostic factors in Hodgkin's disease.
J. of Surg. Oncology 7, New York 1975, 255 - 267
- 239) SCHEURLLEN, P.G.: Immunphänomene bei Lymphogranulomatose.
Internist 15, Berlin 1974, 66 - 71
- 240) SCHILLING, V.: Die Lymphogranulomatose: IV. Die interne Behandlung.
Med. Welt 11, Berlin 1937, 463 - 466
- 241) SCHIMPF, S.C. et al.: Varicella-Zoster infections in patients with cancer.
Ann. Intern. Med. 76, Philadelphia 1972, 241 - 254
- 242) SCHIMPF, S.C. et al.: Infections in 92 Splenectomized patients with Hodgkin's disease.
Am. J. Med. 59, New York 1975, 695 - 701
- 243) SCHULZ, F.H.: Das Fibrinogen.
Thieme, Leipzig 1953

- 244) SCHUMACHER, M.J.: Serum immunoglobulin and transferrin levels after childhood splenectomy.
Arch. Dis. Childh. 45, London 1970, 114 - 117
- 245) SEGNER, M., OBRECHT, P., WESTERHAUSEN, M.: Untersuchungen zur Beurteilung von Aktivität und Prognose beim M. Hodgkin. In: STACHER, A. (Hrsg.): Leukämien und maligne Lymphome, Urban und Schwarzenberg, Wien 1973, 273 - 281
- 246) SENN, N.: Therapeutical value of röntgen ray in treatment of pseudoleukemia.
N.Y. Med. J. 77, New York 1903, 665 - 668
- 247) SILVERMAN, S. et al.: Evaluation of the liver and spleen in Hodgkin's disease - II. The value of splenic scintigraphy.
Am. J. Med. 52, New York 1972, 362 - 366
- 248) SILZ, G.: Quantitative Veränderungen der Immunglobuline IgG, IgA und IgM im Serum durch die Splenektomie bei Patienten mit malignen Lymphomen.
Inaugural-Dissertation, Mainz 1978
- 249) SKAPIER, J.: Therapeutic use of anti-reticular cytotoxic serum (A.C.S.) in Hodgkin's disease.
Cancer Res. 7, New York 1947, 369 - 371
- 250) SLAVIN, R., NELSON, T.S.: Complications from staging laparotomy for Hodgkin's disease.
NCI Monograph 36, Bethesda 1973, 457 - 460
- 251) SMITH, J. et al.: The staging of Hodgkin's disease: selective versus routine laparotomy.
JAMA 224, Chicago 1973, 1026 - 1028
- 252) SMITH, K.L. et al.: Concurrent chemotherapy and radiation therapy in the treatment of childhood and adolescent Hodgkin's disease.
Cancer 33, Philadelphia 1974, 38 - 46
- 253) SMITH, L., PUTMAN, E., GEHAN, A.: A computer program for estimating survival functions from the life table.
Computer Programs in Biomedicine 1, Amsterdam 1970, 58 - 64
- 254) SMITH, M.D., KLEBANOFF, G., KEMMERER, W.T.: Exploratory laparotomy for staging in Hodgkin's disease: Diagnostic yield versus operative morbidity.
Am. J. Surg. 124, New York 1972, 811 - 814
- 255) SMITHERS, D.W. (ed.): Hodgkin's disease.
Churchill Livingstone, Edinburgh and London 1973

- 256) SMITHERS, D.W., FREEMAN, J.E.: Radiotherapy in
SMITHERS, D.W. (ed.): Hodgkin's disease,
Churchill Livingstone, Edinburgh and London 1973,
203 - 213
- 257) SMITHERS, D.W.: Hodgkin's disease: Survival and relapse -
free data.
NCI Monograph 36, Bethesda 1973, 531 - 540
- 258) SOBBE, A., WUTTKE, H.: Über den Einfluß der Strahlenbe-
handlung auf die Lymphozytentransformation in vitro bei
der Lymphogranulomatose, dem Retikulumzellsarkom und dem
Bronchialkarzinom.
Strahlentherapie 145, München 1973, 680 - 686
- 259) SOBRINHO, L.O., LEVINE, R., DECONTI, R.C.: Amenorrhea
in patients with Hodgkin's disease treated with anti-
neoplastic agents.
Amer. J. Obstet. Gynec. 109, St. Louis 1971, 135 - 139
- 260) SPITTLE, M.F. et al.: Analysis of primary relapses after
radiotherapy in Hodgkin's disease.
NCI Monograph 36, Bethesda 1973, 497 - 508
- 261) STAIB, I., KAISER, D.: Laparotomie und Splenektomie bei
Lymphogranulomatose.
Internist 15, Berlin 1974, 79 - 84
- 262) STEIDLE, Ch. et al.: Immunglobuline G, A, M und E bei
Lymphogranulomatose.
Münch. med. Wschr. 118, München 1976, 503 - 508
- 263) STERNBERG, C.: Über eine eigenartige unter dem Bilde der
Pseudoleukämie verlaufende Tuberkulose des lymphatischen
Apparats.
Z. Heilk. 19, 1899, 21 - 92
- 264) STOLLER, U., BRUNNER, K.: Prognostische Faktoren bezüg-
lich Überlebenszeit beim zytostatisch behandelten
Lymphoma malignum Hodgkin, Stadium III und IV. Schweiz.
med. Wschr. 106, Basel 1976, 507 - 513
- 265) STRÄULI, P.: Häufigkeit und Morphologie der Tumormetasta-
sierung in der Milz. In: LENNERT, K., HARMS, D. (Hrsg.):
Die Milz, Springer, Berlin 1970, 406 - 418
- 266) STREILEN, J.W., KAPLAN, H.J., TOBEN, H.R.: Splenic
regulation of transplantation immunity in rats and not
in hamsters.
In: STREILEN, J.W. (ed.): Immuno-aspects of the spleen,
North-Holland Publishing Company, Amsterdam 1976, 321-330
- 267) STROBER, S.: Role of the spleen in the maturation of
B-lymphocytes.
In: STREILEN, J.W. (ed.): Immuno-aspects of the spleen
NHPC, Amsterdam 1976, 129 - 137

- 268) STRUM, S.B.: The natural history, histopathology, staging and mode of spread in Hodgkin's disease.
Ser. Hemat. 6, Kopenhagen 1973, 20 - 115
- 269) STRUM, S.B., RAPPAPORT, H.: Consistency of histologic subtypes in Hodgkin's disease in simultaneous and sequential biopsy specimens.
NCI Monograph 36, Bethesda 1973, 253 - 260
- 270) STUTZMAN, L.: Combined radiotherapy and chemotherapy of lymphomas and other cancers.
Cancer Res. 31, Chicago 1971, 1845 - 1850
- 271) TEILLET, F., BOIRON, M., BERNARD, J.: A reappraisal of clinical and biological signs in staging of Hodgkin's disease.
Cancer Res. 31, Chicago 1971, 1723 - 1729
- 272) TEIR, H., WIKSTRÖM, S.: Milz und Granulozytenhaushalt, in: LENNERT, K., HARMS, D. (Hrsg.): Die Milz, Springer, Berlin 1970, 317 - 329
- 273) TERHORST, B., GARKE, P.: Profuse Blasenblutungen nach zytostatischer Therapie.
DMW 98, Stuttgart 1973, 2138 - 2142
- 274) THURMAN, G.B., GOLDSTEIN, A.L.: Role of the spleen on thymosin-induced lymphocyte maturation, in: STREILEN, J.W. (ed.): Immuno-aspects of the spleen, NHPC, Amsterdam 1976, 141 - 153
- 275) TUBIANA, M. et al.: Prognostic factors in 454 cases of Hodgkin's disease.
Cancer Res. 31, Chicago 1971, 1770 - 1775
- 276) TUBIANA, M., MATHE, G.: Combined radiotherapy and chemotherapy in the treatment of Hodgkin's disease.
Ser. Hemat. 6, Kopenhagen 1973, 202 - 243
- 277) TUBIANA, M.: Diskussionsbeitrag
NCI Monograph 36, Bethesda 1973, 327
- 278) TUBIANA, M.: Diskussionsbeitrag
NCI Monograph 36, Bethesda 1973, 421
- 279) TUBIANA, M. et al.: Survival after recurrence. Prognostic factors and spread patterns in clinical stages I and II of Hodgkin's disease.
NCI Monograph 36, Bethesda 1973, 513 - 530
- 280) TUBIANA, M. et al.: Essai thérapeutique contrôlé sur une association radiothérapique - chimiothérapique dans la maladie de Hodgkin.
Bull. Cancer 61, Paris 1974, 245 - 255

- 281) VEYS, E.M., WIEME, R.J.: Serum IgG, IgM, and IgA concentrations determined by the "linear plate" immunodiffusion technique in a normal population.
Clin. Chim. Acta 47, Amsterdam 1973, 295 - 306
- 282) WAGENER, D.J.T., van MUNSTER, P.J.J., HAANEN, C.: The immunoglobulins in Hodgkin's disease.
Europ. J. Cancer 12, Oxford 1976, 683 - 688
- 283) WARNE, G.L. et al.: Cyclophosphamide-induced ovarian failure.
New Engl. J. Med. 289, Boston 1973, 1159 - 1161
- 284) WASI, C., WASI, P., THONGCHAROEN, P.: Serum-immunoglobulin levels in thalassaemia and the effect of splenectomy.
Lancet 2, London 1971, 237 - 239
- 285) WEISE, W.: Maligne Zweiterkrankungen bei Hämoblastosen in STACHER, A. (Hrsg.): Chemo- und Immunotherapie der Leukosen und malignen Lymphome, Böhmann, Wien 1969, 400 - 404
- 286) WEISSMAN, I.L.: T cell maturation and the ontogeny of splenic lymphoid architecture. In: STREILEN, J.W. (ed.): Immuno-aspects of the spleen, NHPC, Amsterdam. 1976, 77-84
- 287) WENZ, U.: Die Strahlentherapie der Lymphogranulomatose. Inaugural-Dissertation, Mainz 1978
- 288) v. d. WERF-MESSING, B.: Morbus Hodgkin's disease: Stage I and II: Trial of the European organization for research on treatment of cancer.
NCI Monograph 36, Bethesda 1973, 381 - 386
- 289) WILDHACK, R.: Serumeiweißveränderungen bei der Lymphogranulomatose.
DMW 82, Stuttgart 1957, 921 - 922
- 290) WUHRMANN, F., MARKI, H.H.: Dysproteinämie und Paraproteinämie.
Schwabe, Basel/Stuttgart 1963
- 291) van WYCK, D.B. et al.: Immunologic effects of partial and total splenectomy.
In: STREILEN, J.W. (ed.): Immuno-aspects of the spleen, NHPC, Amsterdam 1976, 239 - 248
- 292) WYLER, D.J., MILLER, L.H., SCHMIDT, L.H.: Protective and suppressive roles of the spleen in quartan malaria. In: STREILEN, J.W. (ed.): Immuno-aspects of the spleen, NHPC, Amsterdam 1976, 253 - 260

- 293) WYLER, D.J., GALLIN, J.I.: Amplification of the spleen macrophage population in malaria: Possible role of a factor chemotactic for blood mononuclear cells in STREILEN, J.W. (ed.): Immuno-aspects of the spleen , NHPC, Amsterdam 1976, 333 - 340
- 294) YOUNG, R.C. et al.: Immune alterations in Hodgkin's disease.
Arch. Intern. Med. 131, Chicago 1973, 446 - 454
- 295) ZIEROTT, G., ZENKER, M., THIEDE, A.: Veränderungen der Serumimmunglobulinkonzentrationen bei splenektomierten Patienten.
Bruns' Beitr. Klin. Chir. 220, Tübingen 1973, 804 - 808.

ANHANG (Tabellen)

Tab. 1: Allgemeine Übersicht über die splenektomierten Patienten mit Morbus Hodgkin dieser Arbeit.

Bedeutung und Zeichen der Abkürzungen:

Spalte 4:	LP NS MC LD ?	lymphocytic predominance nodular sclerosis mixed cellularity lymphocytic depletion unklassifizierbar
Spalte 7b:	IIA- IIIA	Stadienänderung durch Ergebnisse der explorativen Lap. und Splenektomie
Spalte 7c:	+	Patient verstorben
Spalte 8:	R Z ND	Radiatio (Bestrahlung) Zytostatika Neck dissection
Spalte 9:	1 2 3 (3)	adäquate Therapie (s. Seite 20) nicht stadiengerechte Therapie andere, nicht einzuordnende Therapie keine Therapie nach Splenektomie
Spalte 10a:	1 2 3 4	Vollremission Teilremission Versager anhaltende Vollremission nach Therapie vor Splenektomie oder nicht beurteilbares Therapieergebnis
Spalte 10b:	*	Vollremission am 31.12.1976 anhaltend
Spalte 10c:	VR TR MH +MH +A +Th	Vollremission Teilremission M. Hodgkin (lebend mit manifester Krankheit) M. Hodgkin (verstorben an der Krankheit) verstorben aus anderer Ursache als M. Hodgkin oder Therapiefolgen verstorben an Therapiefolgen

Fall-Nr.	Initialen u. Geb.-Datum	Geschlecht	Histologischer Typ	Alter bei Diagnosestellung	Zeit (in Mon.) zw. Diagnose und Splenektomie	bei Diagnose- stellung	vor und nach Splenektomie	am Stichtag (Todesstag o. 31.12.1976)	Behandlung vor Splenektomie	Therapiegruppe	Ergebnis	Dauer einer Vollremission	Zustand am Stichtag (Todes- tag o. 31.12.)
1	2	3	4	5	6	7a	7b	7c	8	9	10a	10b	10c
1	M.B. 21.02.06	w	?	57	0	IIB	IIB	IVB+	-	3	1	4	+MH
2	K.B. 02.01.30	m	?	30	29	IIA	IVB	IVB+	R,Z	3	2	0	+MH
3	M.R. 01.11.08	w	MC	57	14	IIIB	IIIB	IVB+	R,Z	3	2	0	+MH
4	K.H. 28.08.06	m	LD	60	4	IIIB	IIIB	IVB+	Z	3	3	0	+MH
5	H.-J.W. 21.08.55	m	MC	4	110	IIB	IIIB	IIIB	Z,ND	3	1	52*	VR
6	C.F. 26.01.66	w	MC	3	3	IA	IA	IA+	-	3	1	18	VR+Th
7	I.K. 07.01.37	w	LD	31	7	IIB	IVB	IVB+	R,Z	3	3	0	+MH
8	U.H. 05.11.41	w	MC	24	54	IIA	IIIB	IIIB	R,Z,ND	2	1	51*	VR
9	H.D.Sch. 03.08.38	m	LP	27	57	IIIB	IIIB	IIIB	R,Z,ND	3	2	0	TR+Th
10	A.M. 07.07.26	w	NS	44	11	IIIB	IIIB	IVB+	R	2	2	0	+MH
11	H.L. 14.06.22	m	MC	48	11	IIB	IIIB- IVB	IVB+	R,Z	1	3	0	+MH

12	R.Z. 21.06.26	m	NS	37	87	IIB	IVB	IVB	R,Z	1	1	30 *	VR
13	T.B. 28.11.54	m	NS	16	6	IIA IIA- IIIA	IIA- IIIA	IIA	R	1	1	36 *	VR
14	I.H. 30.01.42	w	MC	23	81	IIB IIIA	IIIA	IVB+	R,Z,ND	2	3	0	+MH
15	H.K. 05.04.36	m	LD	30	48	IIB IVB	IVB	IVB+	R,Z	2	3	0	+MH
16	E.Sch. 16.05.40	w	NS	24	83	IA IIIA- IA	IIIA- IA	IA	R,Z,ND	1	4	133 *	VR
17	I.B. 21.07.39	w	NS	32	1	IB IB	IB	IB+	-	1	1	25	VR+Th
18	A.Sch. 04.06.36	w	LP	31	53	IA IIIA- IA	IIIA- IA	IA	R,Z	(3)	4	94 *	VR
19	R.B. 15.12.53	m	LP	16	12	IIB IIB	IIB	IIB	R,Z	1	1	36 *	VR
20	M.M. 14.04.42	w	(entfällt, siehe Text)										
21	D.R. 09.06.36	w	?	32	35	IIB IIB- IVB	IIB- IVB	IVB+	R,Z	1	3	0	+MH
22	E.M.Sch. 06.10.53	w	LP	17	11	IIB IIB- IB	IIB- IB	IB	Z	2	1	40 *	VR
23	G.D. 04.02.50	m	MC	20	13	IIA IIA	IIA	IIA+	R,Z	1	4	18	VR+Th
24	P.L. 18.01.57	m	?	12	21	?	IIB	IVB+	R,Z	3	4	?	VR+A
25	A.M. 08.12.37	m	LP	33	24	IIB IIB	IIB	IIB	Z	(3)	4	70 *	VR
26	E.V. 12.01.31	w	?	32	102	IIA IVB	IVB	IVB	R,Z	2	3	0	VR

27	J.F. 12.08.35	m	MC	36	2	IVB	IVB	IVB	-	1	1	18	VR
28	M.N. 18.10.07	w	LP	64	3	IIB	IIB	IIB	-	1	1	46*	VR
29	L.Sch. 01.12.50	m	MC	20	14	IIB	IIB	IIB	R,Z	1	1	13	VR
30	D.H. 01.07.38	m	MC	31	31	IIA	IIB	IVB+	R,Z	2	2	0	+MH
31	B.St. 18.05.38	w	MC	33	7	IA	IA	IVB	R	3	4	27	MH
32	M.M. 16.09.40	w	NS	25	72	IIA	IIA	IIA	R,Z	1	1	43*	VR
33	H.K. 08.06.48	w	NS	13	117	IIA	IIB	IVB	R,Z,ND	1	1	3	MH
34	K.F. 13.02.28	m	MC	39	49	IIIA	IIIA	?+	R,Z,ND	2	1	16	+MH
35	B.S. 30.05.29	w	MC	31	140	?	IIB	?+	?	(3)	4	?	VR+Th
36	W.M. 07.07.51	m	NS	19	21	IIIA	IIB	IIIB+	R,Z	2	3	0	MH+Th
37	C.W. 31.07.35	w	NS	35	11	III _E ^A	III _E ^A	III _E ^A	Z	2	1	47*	VR
38	A.C. 19.04.26	w	MC	44	13	IIB	IIB	IIB	R,Z	1	1	44*	VR
39	W.A. 08.09.35	m	NS	26	116	IIB	IIIB	IVB+	R,Z,ND	2	2	0	+MH
40	H.M. 27.10.29	w	NS	34	96	II _E ^A	II _E ^A	II _E ^A	Z	2	1	44*	VR
41	A.Sch. 30.03.42	w	?	27	28	IIA	IIIA- IIA	IIA+	R,Z	1	4	4	VR+Th

42	H.D. 30.4.21	m	MC	50	2	IIA	IIA	IIA	-	2	1	44 *	VR
43	H.Sch. 23.10.47	m	NS	21	34	IIB	IIB	IIB	R,Z	1	1	35 *	VR
44	G.B. 13.3.53	m	NS	15	39	IIIB	IIIB	IIIB	Z	2	1	27	MH
45	E.M. 21.09.09	m	LP	62	1	IIA	IIA	IIA+	-	1	1	10	VR+A
46	G.S. 04.01.43	m	MC	28	10	IIA	IIA	IIA	R,Z	1	1	46 *	VR
47	E.L. 04.09.38	w	NS	31	22	IIA	IIA	IIA	R,Z	1	1	53 *	VR
48	G.B. 04.01.30	m	LD	41	5	IIIB	IIIB	IIIB+	Z	2	3	0	+MH
49	I.B. 14.11.42	w	MC	25	53	IIB	IIIB	IIIB	R,Z	2	4	68 *	VR
50	W.K. 24.11.23	m	MC	41	79	IA	IIA	IIA	R,Z,ND	2	1	48 *	VR
51	M.H. 15.3.55	m	MC	16	5	IIB	IIB	IVB+	R	1	2	0	+MH
52	B.G. 23.03.53	w	MC	14	64	IIIA	IIIA	IIIA	R,Z	(3)	4	111 *	VR
53	K.B. 07.12.41	m	MC	30	2	IIIB	IIIB	IIIB	-	1	1	49 *	VR
54	B.R. 20.05.51	m	NS	13	92	IIB	IIB	IIB	Z	(3)	4	107 *	VR
55	T.G. 13.04.38	w	NS	30	40	IIB	IIIB	IVB+	R,Z,ND	1	2	0	+MH
56	E.S. 14.11.42	m	MC	28	18	IIA	IIIB	IIIB	R	2	1	45 *	VR
57	H.W. 04.01.54	m	MC	18	2	IIB	IIB	IIB	-	1	1	50 *	VR

58	H.R. 25.10.47	m	LP	16	102	I1A	I11B	IVB+	R,Z,ND	2	2	0	+MH
59	M.K. 07.10.22	w	NS	48	11	I1B	I1B	IVB	R	1	2	0	MH
60	K.M. 21.03.18	w	?	54	2	I11B	I11B	I11B	-	1	2	0	VR
61	H.B. 15.01.30	m	LP	36	73	I1A	I11B	I11B	R,Z,ND	1	4	64	MH
62	U.R. 30.09.49	w	NS	22	2	I1B	I1B	I1B	-	1	1	44*	VR
63	G.A. 03.09.35	m	MC	28	108	I1B	I1B	I1B	R,Z	(3)	4	114*	VR
64	K.B. 26.06.61	m	MC	10	1	IA	IA	IA	R	2	1	48*	VR
65	R.St. 27.10.51	w	?	20	5	I1A	I1A	I1A	-	1	1	32*	VR
66	K.P. 21.01.12	m	MC	60	3	IA	IA- I1A	IVB+	-	2	1	11	+MH
67	J.D. 14.01.37	w	MC	29	74	I1B	I1B	I1B	R,Z	(3)	4	111*	VR
68	G.N. 07.07.55	m	MC	12	58	I1B	I1B- I11B	IVB+	R,Z	1	2	0	+MH
69	M.W. 14.08.32	w	?	27	151	I1A	I1B- I11B	IVB+	R,Z,ND	2	3	0	+MH
70	H.Sch. 19.9.05	w	MC	67	1	IVB	IVB	IVB+	-	3	2	0	+MH
71	R.M. 09.04.34	w	MC	38	4	I1A	I1A- I11A	IVB+	R	2	1	7	+MH
72	P.B. 25.02.15	w	NS	53	51	I1B	IVB	IVB	R	1	2	0	MH
73	W.B. 09.12.40	m	MC	32	2	I11B	I11B	IVB+	R	1	2	0	+MH

74	K.J. 11.05.14	m	LP	53	60	IIA	IVB	IVB+	R	1	3	0	+MH
75	K.B. 16.05.26	w	NS	46	4	IIB	IIB- IIIB	IIIB+	-	2	1	11	VR+Th
76	W.P. 19.03.03	m	LP	68	16	IIIB	IVB	IVB+	R,Z	1	2	0	+MH
77	A.N. 14.07.25	m	NS	47	3	IVB	IVB	IVB	-	1	2	0	VR
78	J.T.-E. 29.06.08	m	MC	64	2	IA	IA	IA+	-	1	4	0	VR+A
79	W.P. 07.08.29	m	MC	43	1	IIA	IIA- IIIA	IIIA	-	2	1	39*	VR
80	H.Sch. 06.10.49	m	NS	23	1	IIA	IIA	IIA	-	1	1	40*	VR
81	R.D. 24.02.05	m	MC	68	2	IIIB	IIIB	IIIB	-	2	1	33*	VR
82	F.B. 29.05.21	m	?	47	51	IIA	II _E A	IIIA+	R	1	2	0	MH+A
83	U.V. 21.06.53	w	MC	19	0	IVB	IVB	IVB+	-	1	2	0	+MH
84	M.St. 18.08.31	w	MC	29	152	IIA	IIIA	IIIA	Z,ND	2	1	32*	VR
85	L.H. 28.11.48	w	NS	17	81	IA	IA	IA	Z	(3)	4	120*	VR
86	K.Z. 23.08.23	w	MC	49	1	IIIA	IIIB	IVB+	-	1	2	0	+MH
87	H.G. 01.06.22	w	MC	50	2	IA	IA	IA	R	1	1	42*	VR
88	W.G. 22.01.25	m	?	47	18	IA	IIIA	IIIA+	R,Z	2	2	0	+MH
89	M.H. 11.01.48	w	LP	18	82	IIA	IIA- IIIA	IIIA	R,Z	2	1	35*	VR

90	K.K. 07.06.53	m	NS	19	5	IIB	IIB	IIB	R	1	1	29*	VR
91	W.Sch. 28.04.58	m	MC	15	1	IIA	IIA	IIA	-	2	1	33*	VR
92	H.R. 15.06.09	w	MC	64	2	IVB	IVB	IVB+	-	3	3	0	+MH
93	G.Sch. 03.12.39	m	LP	32	1	IIB	IIB	IVB+	-	2	2	0	+MH
94	E.F. 18.06.12	w	MC	54	73	IIA	IIB	IVB+	R,Z	1	2	0	+MH
95	H.P. 04.03.36	w	(entfällt, siehe Text)										
96	H.T. 12.01.22	m	MC	50	2	IIIA	IIIA	IIIA	-	2	1	22*	VR
97	P.K. 02.04.50	m	MC	23	3	IIB	IIB	IVB+	-	1	2	0	+MH
98	O.H. 16.09.19	m	MC	54	0	IIB	IIB	IIB+	-	3	3	0	+MH
99	G.K. 04.07.29	w	MC	44	4	IIB	IIB	IIB	R,Z	2	1	25*	VR
100	G.G. 13.01.54	w	MC	19	9	IIA	IIA	IIA	R	1	1	26*	VR
101	G.B. 01.01.59	m	MC	9	66	IA	IIIA- IIA	IIA	Z,ND	2	1	28*	VR
102	H.Sch. 20.11.27	w	MC	45	5	IIB	IIB	IIB	R	1	1	13	MH
103	W.d.W. 22.04.18	w	NS	55	1	IIA	IIA	IIA	-	1	1	25*	VR
104	R.S. 12.09.44	w	NS	29	3	IIB	IIB	IIB+	R	1	2	0	+MH

105	C.Sch. 21.03.53	w	MC	20	2	IIA	IIA	IIA	IIA	-	1	1	23*	VR
106	E.A. 26.09.57	w	NS	15	8	IIA	IIA	IIA	IIA	R,Z	2	1	26*	VR
107	K.H. 05.01.40	w	?	31	39	?	IIIA	IIIA	IIIA	R,Z	1	2	0	VR
108	H.D.Sch. 26.05.56	m	NS	16	23	IIA	IIA	IIA	IIA	R,Z	1	2	0	MH
109	K.-P.G. 06.09.48	m	MC	25	1	IIIB	IIIB	IIIB+	IIIB+	-	2	2	0	+MH
110	B.K.	w	?	47	1	IIIB	IIIB	IVB+	IVB+	-	2	3	0	+MH
111	F.L. 20.04.15	m	MC	58	8	IIA	IIIA	IIIA	IIIA	R	1	1	11*	VR
112	P.A. 20.09.23	m	MC	50	1	IIIB	IIIB- IVB	IVB	IVB	-	1	1	12*	VR
113	M.H. 07.06.30	w	MC	41	31	IIIB	IVB	IVB+	IVB+	R,Z	3	3	0	+MH
114	M.G. 06.11.05	w	LP	68	1	IVB	IVB	IVB	IVB	-	2	1	20*	VR
115	E.Sch. 22.05.47	w	MC	27	1	IIA	IIA	IIA	IIA	-	1	1	21*	VR
116	A.Ö. 20.03.15	m	(entfällt, siehe Text)											
117	H.R. 15.02.60	m	NS	14	5	IA	IA- IIIA	IIIA	IIIA	R	2	1	28*	VR
118	K.F. 30.07.47	m	MC	26	3	IIA	IIA	IIA	IIA	R	1	1	19*	VR
119	W.H. 16.10.13	m	MC	55	69	?	IIIB- IVB	IVB	IVB	Z	3	2	0	MH
120	W.B. 20.12.44	m	MC	29	1	IIA	IIA IIIA	IVB	IVB	-	1	2	0	MH

121	P.B. 29.05.50	m	MC	24	1	IIA	IIA	IIA	-	1	1	12*	VR
122	K.H. 09.05.38	m	LP	28	120	IA	IIIA	IIIA	R	2	1	18*	VR

Tab. 4: Indizierung verschiedener Parameter zur prospektiven Beurteilung des Erfolges der DeVITA-Therapie (Die Prozentzahlen beziehen sich auf die Ausgangswerte bei Therapiebeginn).

Parameter	Indexstufe 1	Indexstufe 2	Indexstufe 3	Indexstufe 4
Hämoglobin	$\geq 100 \%$	80 - 99 %	60 - 79 %	$< 60 \%$ $< 8 \text{ g\%}$
Leukozyten	$\geq 100 \%$	80 - 99 %	60 - 79 %	$< 60 \%$ $< 3000/\text{mm}^3$
Granulozyten	$\geq 100 \%$	80 - 99 %	60 - 79 %	$< 60 \%$ $< 1500/\text{mm}^3$
Thrombozyten	$\geq 70 \%$	55 - 69 %	40 - 54 %	$< 40 \%$ $< 75000/\text{mm}^3$
IgA	$\geq 100 \%$	85 - 99 %	70 - 84 %	$< 70 \%$
IgG	$\geq 100 \%$	85 - 99 %	70 - 84 %	$< 70 \%$
IgM	$\geq 85 \%$	70 - 84 %	55 - 69 %	$< 55 \%$
BSG	$\leq 25 \%$ $\leq 20/1.$ Stunde	26 - 50 %	51 - 75 %	$> 75 \%$
Fibrinogen	$\leq 40 \%$ $\leq 400 \text{ mg\%}$	41 - 60 %	61 - 80 %	$> 80 \%$
Körpergewicht	Zunahme	Abnahme -2 %	Abnahme 2-5 %	Abnahme üB. 5 %

Tab. 6: Nebenwirkungen der zytostatischen Therapie auf verschiedene hämatologische Parameter vor (A,B,C) und nach Splenektomie (I,III, VI).

	Zeitpunkt			I	III	VI
Leukozyten		Ausgangswert		10 275 7 457	6 880 7 528	7 432 7 316
			Differenzen	-2 818	+ 648	- 116
	A	7 707 4 775	-2 932	n.s.	p<0,0025	p<0,0025
	B	6 621 4 736	-1 885	n.s.	p<0,0025	p<0,025
	C	6 137 4 689	-1 448	n.s.	p<0,01	p<0,05
		Ausgangswerte		7 448 4 552	4 144 5 398	5 105 5 264
			Differenzen	-2 926	+1 254	+ 159
	A	5 423 2 952	- 2 471	n.s.	p<0,0025	p<0,01
	B	4 430 3 347	- 1 083	p<0,05	p<0,005	n.s.
	C	4 665 3 390	- 1 275	n.s.	p<0,05	n.s.
Granulozyten		Ausgangswerte		1 738 1 780	1 507 1 168	1 173 896
			Differenzen	+ 42	- 339	- 227
	A	1 209 997	- 212	n.s.	n.s.	n.s.
	B	1 388 892	- 496	p<0,05	n.s.	n.s.
	C	1 406 897	- 509	n.s.	n.s.	n.s.
		Ausgangswerte		373 000 259 000	297 000 261 000	255 000 214 000
			Differenzen	-114 000	-36 000	-41 000
	A	209 000 183 000	-26 000	p<0,0125	n.s.	n.s.
	B	193 000 172 000	-21 000	p<0,025	n.s.	n.s.
	C	197 000 182 000	-15 000	p<0,01	n.s.	n.s.
Thrombozyten						

		Ausgangs- werte		4,68 4,50	4,37 4,13	4,21 4,15
			Diffe- renzen	-0,18	-0,24	-0,06
	A	4,58 4,39	- 0,19	n.s.	n.s.	n.s.
Erythro- zyten	B	4,38 4,50	+ 0,12	p<0,01	p<0,005	n.s.
	C	4,48 4,36	- 0,12	n.s.	n.s.	n.s.
		Ausgangs- werte		13,7 13,5	13,2 12,6	13,3 12,6
			Diffe- renzen	-0,2	-0,6	-0,7
	A	13,3 12,9	- 0,4	n.s.	n.s.	n.s.
Hämo- glo- bin	B	13,0 13,3	+ 0,3	n.s.	p<0,05	n.s.
	C	13,7 13,2	- 0,5	n.s.	n.s.	n.s.

Lebende:

Zeitpunkt: A = Therapiebeginn vor Splenektomie

B = Therapiemitte vor Splenektomie

C = Therapieende vor Splenektomie

I = DeVITA-Zyklus I

III = DeVITA-Zyklus III

IV = DeVITA-Zyklus VI

Ausgangswerte: jeweils Mittelwerte des Kollektivs vor und nach der entsprechenden Therapiephase.

Differenzen: Differenzen der Ausgangswerte

Signifikanzen: p = jeweiliges Signifikanzniveau im gepaarten t-Test

n.s. = nicht signifikant (Signifikanzniveau größer 2 p<0,05)

Tab. 7: Kollektivgrößen für die Immunglobulin-K Bestimmungen.

Kollektiv- zeit- punkt	Gesamtkoll.	Geschlecht		Alter b. Diagn.		Histologie				Stadium b. Splen.				Verlauf bis Splen. (Mon.)				Milz		Zustand am Stichtag					
		♂	♀	<30	30-49	LP	NS	MC	LD	I	II	III	IV	A	B	<12 nicht vor- beh.	12- vor- beh.	13- vor- beh.	≥60	<400 g nicht befal.	>400 g befal.	lebend	verstorb		
vor Sp.	106	57	49	48	38	20	14	27	52	3	7	35	48	16	36	68	32	24	27	23	11	27	18	64	41
nach Sp., Jahr	91	48	43	43	31	17	12	23	47	-	4	32	42	13	34	57	25	20	23	23	53	21	17	57	33
1	77	40	37	39	26	12	9	21	41	-	4	33	32	8	33	44	23	16	16	22	-	-	-	59	17
1 1/2	70	34	36	35	23	12	11	20	35	-	5	28	29	8	31	39	21	14	14	21	-	-	-	53	17
2	61	32	29	30	23	8	10	19	30	-	3	25	28	5	26	35	16	15	13	17	-	-	-	50	11
2 1/2	57	29	28	28	21	8	8	17	29	-	4	23	25	5	23	34	14	10	15	18	-	-	-	48	9
3	51	27	24	25	21	5	8	16	26	-	4	20	23	4	20	31	12	9	13	17	-	-	-	42	9
3 1/2	46	23	23	23	20	3	7	17	21	-	5	18	18	5	15	31	7	9	14	16	-	-	-	39	7
4	34	16	17	15	15	3	5	12	15	-	2	14	13	4	9	24	5	5	12	11	-	-	-	30	3
4 1/2	29	15	14	17	10	2	5	8	15	-	3	14	10	2	10	19	5	6	10	8	-	-	-	25	-
5	15	5	10	8	6	-	3	7	5	-	3	4	6	2	6	9	2	3	4	6	-	-	-	12	-

Mein Dank an dieser Stelle gilt Herrn Prof. Dr. Josef Fischer für die Überlassung des interessanten Themas und vielfältige Hilfe bei der Abfassung der Arbeit, Dr. Albert Roux für die Betreuung bei den Erhebungen und manchen wertvollen Rat, dem Personal der hämatologisch-onkologischen Ambulanz für die Mithilfe bei der Sichtung der Krankenblätter, Dr. Reinhard Schäfer vom Institut für Pathologie für die umfangreiche Nachklassifizierung der histologischen Präparate, Dr. E. Scheidt und Frau Krebs vom Institut für medizinische Statistik und Dokumentation sowie meinem Freund Thomas Schulz für Hilfestellung bei statistischen Problemen und nicht zuletzt Frau Brunhilde Gilbrin für das Schreiben des Manuskripts.

L e b e n s l a u f

Ich, Karlheinz Koniczek, bin geboren am 21.4.1950 als erstes Kind der Eheleute Heinz Koniczek und Ottilie Koniczek, geb. Schwarz, in Ofterschwang (Lkrs. Sonthofen). Dort besuchte ich von 1956 bis 1960 die Volksschule und trat dann ins Gymnasium Oberstdorf über, an dessen neusprachlichem Zweig ich am 28.6.1969 das Abitur ablegte.

Von Oktober 1969 bis März 1971 leistete ich meinen zivilen Ersatzdienst in der Schloßbergklinik Oberstaufen ab und fand auf diesem Weg Kontakt zur Medizin. Im Sommersemester 1971 begann ich das Studium der Medizin in Frankfurt am Main, wechselte im WS 1971/72 an die Johannes Gutenberg-Universität Mainz über und legte dort auch meine sämtlichen Examina ab (Vorphysikum im März 1972, Physikum im März 1973, Staatsexamen im Dezember 1976). Das Studienjahr 1975/76 hatte ich an der Universität Montpellier I verbracht. Als Medizinalassistent war ich tätig an der Kinderklinik der Universitätskliniken Mainz, an der chirurgischen Abteilung des Stadtkrankenhauses Rüsselsheim und der II. Medizinischen Klinik der Städtischen Kliniken Wiesbaden. Seit 1.4.1978 bin ich als Assistent an der Medizinischen Klinik des Kreiskrankenhauses Herford.

Seit dem 26.7.1974 bin ich mit der Ärztin Dr. Silvia Koniczek, geb. Kaufmann, aus Friedelhausen verheiratet. Am 18.8.1977 wurde unser Sohn Martin geboren.

